

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI  
BOLOGNA CAMPUS DI CESENA  
DIPARTIMENTO DI  
INGEGNERIA DELL'ENERGIA ELETTRICA E  
DELL'INFORMAZIONE  
*"GUGLIELMO MARCONI"*

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**"Simulazioni paziente-specifiche e stampa3D a supporto della  
pianificazione chirurgica in ambito cardiovascolare"**

Elaborato in

Ingegneria clinica

Relatore

Cristiana Corsi

Presentata da

Lorenzo Capelli

Anno Accademico 2020/2021

# Sommario

<b>INTRODUZIONE</b> .....	<b>3</b>
<b>CAPITOLO 1 – La modellizzazione in silico nella pianificazione cardio-vascolare</b> .....	<b>4</b>
1.1 Aspetti generali e possibili applicazioni.....	4
1.2 Workflow per la pianificazione cardiocircolatoria.....	5
1.3 Ricostruzione della geometria cardiaca tramite segmentazione.....	6
1.4 Implementazione della fase di meshing .....	8
1.5 Stampa 3D del modello .....	9
1.6 Passaggi specifici del modello cardiaco .....	10
1.6.1 Orientamento delle fibre cardiache all’interno della parete del miocardio .....	10
1.6.2 Sistema di conduzione ed elettrofisiologia cardiaca .....	12
1.6.3 Accoppiamento elettro-meccanico.....	15
1.6.4 Fluidodinamica computazionale applicata ai modelli cardiaci .....	16
1.7 Rimodellamento in base alla patologia .....	17
1.8 Potenzialità nella pratica clinica.....	19
<b>CAPITOLO 2 – Casi di studio</b> .....	<b>22</b>
2.1 “Computed Tomography-derived 3D modelling to guide sizing and planning of transcatheter valve intervention“.....	22
2.1.1 Dall’imaging alla stampa 3D .....	23
2.1.2 Ostruzione del tratto di deflusso del ventricolo sinistro.....	24
2.1.3 Applicazioni alternative .....	27
2.1.4 Limitazioni dello studio .....	27
2.2 “Hemodynamic modelling of biological aortic valve replacement using preoperative data only“ .....	28
2.2.1 Pazienti e metodi.....	29
2.2.2 Parametri emodinamici .....	31
2.2.3 Analisi e confronto dei risultati.....	32
2.2.4 Limitazioni .....	34
2.3 Osservazioni conclusive.....	35
<b>CONCLUSIONI</b> .....	<b>36</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>38</b>

# Introduzione

Con il termine pianificazione chirurgica si intendono tutte le procedure che precedono l'intervento chirurgico. Questo processo permette al team clinico di definire, in prima istanza, l'entità della patologia su cui ci si appresta ad intervenire basandosi su informazioni specifiche del paziente ottenute da diversi tipi di imaging come ad esempio: ecografie, radiografie CT e risonanze magnetiche. La definizione della patologia e la conoscenza della sua manifestazione nello specifico paziente permette di delineare la procedura da mettere in atto in sala operatoria. L'ottimizzazione dei tempi dell'operazione e il miglioramento delle condizioni post-operatorie del paziente sono gli obiettivi principali. Infatti, per il sistema sanitario minori tempi di intervento comportano minori costi ospedalieri e gli operatori coinvolti nell'intervento vedono ridotto il loro carico di lavoro; infine, per il paziente si riducono i rischi di infezione ed i tempi di anestesia. L'introduzione sul mercato di nuovi modelli di dispositivi medici ha evidenziato la necessità da parte del clinico di supporti che ne facilitino la scelta. Nuovi sviluppi della pianificazione chirurgica consentono di realizzare simulazioni per analizzare l'effetto delle terapie per il paziente, prima della loro reale somministrazione supportando quindi il clinico nella scelta della terapia più efficace. Quest'analisi permette inoltre di preparare un intervento su misura garantendo da un lato le migliori prestazioni del dispositivo impiantato e dall'altro la migliore qualità della vita post-operatoria. Naturalmente, le applicazioni della pianificazione chirurgica non si limitano alle simulazioni al computer, si possono infatti prendere in considerazione le stampe in 3D e la realtà aumentata. Queste due tecniche permettono di superare il problema della visualizzazione di una struttura tridimensionale intrinsecamente complessa su un display bidimensionale, rendendo disponibili (1) modelli fisici 3D paziente-specifici dell'organo in esame e/o (2) la possibilità di manipolare tali modelli immersi nel dato anatomico paziente-specifico mediante strumenti di esplorazione sensoriale.

L'obiettivo della trattazione è quello di offrire una panoramica sulle potenzialità della pianificazione chirurgica e sulle possibili applicazioni future in ambito clinico. La trattazione è suddivisa in una prima parte di descrizione degli aspetti comuni a tutti i processi di pianificazione chirurgica con una particolare attenzione all'ambito cardiovascolare, ed in una seconda parte dove sono analizzati due studi differenti che verificano l'efficacia dell'impianto di protesi valvolare.

# Capitolo 1 – La modellizzazione in silico nella pianificazione cardiocirurgica

## **1.1 Aspetti generali e possibili applicazioni**

Il processo di pianificazione chirurgica (surgical planning) comprende una serie di approcci tesi al trattamento terapeutico-operatorio di un paziente, che possono avere diversi e specifici risultati finali. Un esempio è la realizzazione di un modello computazionale che possa essere sfruttato per effettuare simulazioni al computer e da cui il clinico può estrarre utili informazioni per decidere la terapia più adatta per il paziente che sta trattando. In questo modo si può studiare come una determinata pratica clinica possa impattare sulle condizioni del paziente sul breve, medio e lungo termine e nel caso quali aspetti della terapia sia possibile migliorare per evitare possibili complicanze. La qualità dei modelli utilizzati in ambito clinico dipende da diversi fattori. Partendo da un discorso generale in cui non andiamo a prendere in considerazione uno specifico organo, il nostro modello dipende fortemente dalle fonti che abbiamo a disposizione come, ad esempio, il tipo di imaging che viene utilizzato per acquisire le informazioni specifiche sul singolo paziente. Quindi dobbiamo tenere in conto i diversi aspetti che influenzano la qualità dell'imaging sfruttato. Al tempo stesso bisogna definire qual è lo scopo finale del modello che andiamo a realizzare e quindi quali informazioni vuole ottenere il clinico da queste analisi. Sfruttare modelli che presentano eccessi dal punto di vista dei dettagli può, per certi aspetti, risultare svantaggioso per quanto riguarda il processo di realizzazione del modello e il processo di simulazione, in quanto un elevato grado di dettaglio implica una maggiore complessità. Diventa perciò necessario comprendere quali informazioni possano essere considerate superflue e quali essenziali ai fini di un modello adeguato alla specifica applicazione clinica che deve essere affrontata. Una volta compresi e definiti questi due aspetti bisogna capire come la patologia modifichi dal punto di vista morfologico e funzionale l'organo o il sistema che prendiamo in considerazione e quindi il modello che si vuole realizzare. Una specifica malattia può provocare una evidente variazione della geometria oppure colpire a livello tissutale o cellulare l'organo che stiamo prendendo in considerazione e intaccare i processi metabolici che lo caratterizzano in condizioni fisiologiche.

Come già scritto precedentemente il processo di pianificazione pre-chirurgica può declinarsi in diverse implementazioni finali, che possono essere di supporto alla pratica clinica. Oltre alla modellizzazione di una specifica patologia esistono processi di surgical planning che prevedono la realizzazione di supporti virtuali intra-operatori o di modelli 3D stampabili dell'anatomia del paziente. La realtà aumentata può accompagnare il clinico in tutte le fasi del trattamento: dalla diagnosi alla chirurgia. In particolare nel caso della chirurgia, la realtà aumentata può aprire la strada ad una serie di trattamenti chirurgici miniminvasivi che permettono di effettuare interventi anche complessi minimizzando tutti gli effetti collaterali legati all'elevato grado di invasività come ad esempio lunghi tempi di ripresa e possibili infezioni legate alla lacerazione di diversi tessuti durante la procedura.

## **1.2 Workflow per la pianificazione cardiocircolatoria**

L'argomento è così vasto da non poter essere coperto in una singola dissertazione e di conseguenza si è deciso di trattare principalmente le fasi di realizzazione di una modellizzazione computazionale per simulazioni finalizzate ad applicazioni cliniche. Inoltre, tra i vari ambiti in cui questa può essere praticabile abbiamo deciso di concentrarci su quello della cardio-chirurgia. La modellizzazione del cuore è particolarmente interessante perché richiede di considerare diversi aspetti che riguardano sia la struttura anatomica sia informazioni funzionali, che devono essere combinati in modo adeguato ai fini di ottenere un risultato ottimale. Di seguito andremo ad analizzare il processo di sviluppo di un modello per simulazioni cliniche in tutti i suoi passaggi. Alcuni di questi sono comuni ad una qualsiasi pratica clinica che intende effettuare simulazioni per un organo diverso dal cuore, mentre altri passaggi sono specifici del complesso cardiocircolatorio. L'approccio, che viene utilizzato nelle fasi specifiche del cuore, può però essere di esempio per affrontare la costruzione di workflow per distretti anatomici differenti. Queste scelte sono state dettate dal fatto che in letteratura è possibile ritrovare molteplici studi attinenti; ciò evidenzia l'interesse dei clinici verso le patologie cardiache e le possibili terapie che possono essere sfruttate. Se prendiamo in considerazione lo schema riportato nella Figura 1, possiamo vedere come questo processo comprenda diversi aspetti legati alla specifica natura del sistema cardiaco.

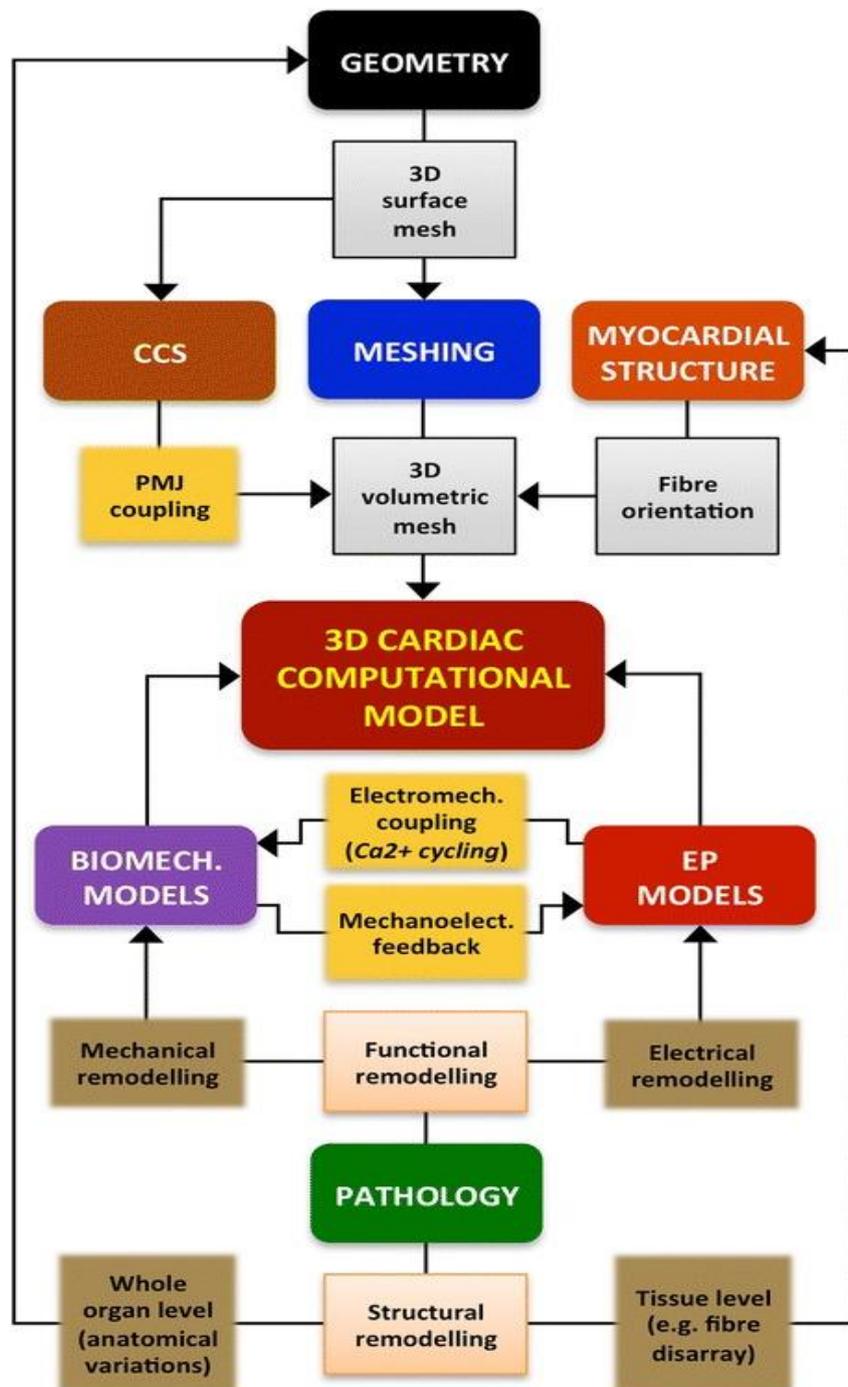


Figura 1. Workflow per la realizzazione di un modello computazionale cardiaco 3D per simulazioni biofisiche (1)

### **1.3 Ricostruzione della geometria cardiaca tramite segmentazione**

La generazione della geometria tridimensionale del cuore è il primo vero step per creare un modello realistico e accurato. Questa geometria può considerare una o più camere cardiache (ventricolo sinistro, bi-ventricolare, atriale) o un modello del cuore completo. Possiamo inoltre considerare elementi aggiuntivi che caratterizzano l'anatomia del cuore come, ad esempio, i vasi di afflusso e di deflusso (aorta, vene cave, tronco polmonare,

vene polmonari), l'anello fibroso delle valvole atrioventricolari, una porzione dell'albero coronario o alcuni dettagli dell'endocardio come i muscoli papillari e le trabecole carnee (1). Come già scritto in precedenza, l'accuratezza del modello dipende dalla necessità clinica ma anche dalla tipologia e dalla qualità dell'imaging utilizzato. Le tecnologie di imaging sfruttate principalmente in questo ambito, e che permettono un grado di accuratezza adeguato nel caso di acquisizioni in vivo, sono la risonanza magnetica (MRI) e la tomografia computerizzata (CT). Queste due tecnologie oltre ad essere tecniche tomografiche richiedono un tempo di acquisizione breve o comunque accettabile, e sono caratterizzate da una risoluzione spaziale e temporale adeguata a permettere un'acquisizione sia in dinamica sia in statica; infine sono tecniche non-invasive. Con l'avvento delle acquisizioni tramite MRI e CT del cuore è stato possibile realizzare dei modelli che rispecchiassero la specifica geometria del paziente facilitando la possibilità di pianificare una terapia o un intervento su misura.

Risalire alla geometria del cuore richiede dei processi di segmentazione che possono essere distinti in: automatici, semi-automatici, e manuali. In generale, il processo di segmentazione consiste nella definizione dei contorni della struttura 3D che si vuole analizzare all'interno del singolo piano acquisito in CT o in MRI. Le immagini che si ottengono da un'acquisizione in-vivo, a causa dei protocolli utilizzati in clinica, possono essere caratterizzate da gap tra una slice e l'altra e possono richiedere l'applicazione di algoritmi di interpolazione ad integrazione dei diversi approcci di segmentazione. L'aumento in dimensioni delle informazioni da analizzare e la bassa accuratezza intra- e inter-operatore ha reso sempre più importante l'utilizzo di algoritmi di segmentazione automatizzati. Metodi come il thresholding globale, regione di accrescimento, classificazione dei voxel o edge detection a volte non sono in grado di segmentare automaticamente un'immagine a causa di: presenza di rumore, bassa risoluzione, effetti di volume parziale o scarsa possibilità di distinguere due organi per il loro livello di grigio associato. Talvolta, il livello di accuratezza richiesto per la costruzione di un modello si scontra con le caratteristiche delle immagini acquisite nella pratica clinica, in cui bisogna evitare di stressare ulteriormente un paziente che è già affetto da patologie. Nei casi citati sono necessari o un'inizializzazione o un controllo dell'andamento dell'algoritmo da parte di un operatore e in alcuni casi la correzione del risultato finale. L'interazione dell'operatore con il processo di segmentazione può essere dispendiosa, non permettendogli di concentrarsi sull'effettiva diagnosi. È per questo motivo che la ricerca si è spinta sempre più verso lo studio e la diffusione di algoritmi di segmentazione

automatici, robusti e veloci. Nell'era dell'intelligenza artificiale e dei big data, si stanno sviluppando approcci di segmentazione basati su atlanti anatomici che sono il risultato della realizzazione di un modello statistico ottenuto dall'analisi di immagini acquisite su un campione molto esteso. L'introduzione di questi atlanti all'interno del workflow permette la realizzazione di un modello che include la conoscenza a priori dell'anatomia che si vuole segmentare, proprio grazie all'utilizzo di una grande quantità di acquisizioni "simili" riuscendo a integrare le eventuali lacune che si presentano attraverso un imaging clinico standard. Un esempio di informazione che può essere introdotta all'interno del modello se necessario è la posizione dell'albero coronario che vascolarizza il cuore. La terapia di re-sincronizzazione cardiaca (CRT) è un esempio di applicazione in cui la conoscenza della posizione delle arterie e delle vene cardiache è fondamentale per la buona riuscita della terapia stessa.

#### **1.4 Implementazione della fase di meshing**

Il passo successivo nello schema a blocchi è il processo di meshing. Per comprendere questa fase partiamo da un secondo schema a blocchi che descrive le possibili opzioni per la sua implementazione (Figura 2).

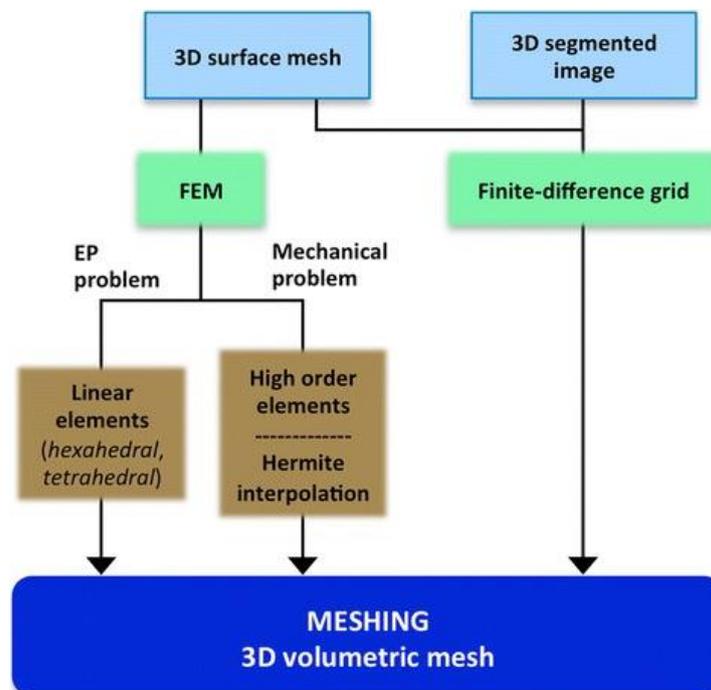


Figura 2. Fase di Meshing e le possibili alternative (1)

Possiamo vedere come i metodi applicabili sono diversi a seconda anche della tipologia di modello che vogliamo realizzare. Il metodo ad elementi finiti è quello più utilizzato e,

come per l'approccio alternativo basato sulla definizione di una griglia alle differenze finite, il software di elaborazione richiede in ingresso la struttura tridimensionale binaria ottenuta nel passaggio precedente di segmentazione.

Nel caso dell'analisi di problemi elettrofisiologici viene privilegiato l'utilizzo di un modello a elementi finiti (FEM) che sfrutta elementi lineari mentre per problemi legati alla meccanica cardiaca conviene sfruttare modelli caratterizzati da elementi di ordine maggiore. Infatti, se da un lato i modelli che si basano su una interpolazione lineare permettono di definire con maggiore precisione le proprietà anatomiche del cuore, dall'altro lato sfruttando schemi di ordine maggiore si può ottenere un'accuratezza matematica più adatta per le simulazioni meccaniche. Nel caso particolare di simulazioni elettromeccaniche, in cui i due aspetti devono essere combinati, sarà necessario sfruttare due mesh volumetriche combinate che sono il risultato di due approcci FEM differenti.

### **1.5 Stampa 3D del modello**

Allontanandoci dallo schema di riferimento, le due fasi appena analizzate sono già sufficienti per definire un risultato utile al processo di surgical planning. La fase di segmentazione e la fase di meshing permettono di definire la geometria d'interesse, la quale può essere data in ingresso a una stampante 3D. Tramite la stampa si ottiene una replica dell'organo del paziente su cui il chirurgo dovrà intervenire. Quanto l'oggetto ottenuto si avvicina all'oggetto reale dipende da due fattori: l'accuratezza dell'imaging che è stato utilizzato e la risoluzione della stampante che abbiamo a disposizione. L'uso delle stampanti in 3D in clinica deve considerare il tipo di materiale utilizzato e i tempi di stampa. Il modello 3D stampato offre al clinico l'opportunità di comprendere appieno la complessità dell'organo non apprezzabile dalla visualizzazione 2D dei piani acquisiti con diverse tecniche di imaging. Questo approccio del surgical planning è per così dire "diretto" rispetto a quello dei modelli computazionali e per certi aspetti anche più semplice perché trascura diverse problematiche associate alla simulazione della funzione che l'organo svolge. Ciononostante, le potenzialità in ambito clinico sono molteplici in quanto non solo il clinico avrebbe la possibilità di simulare diverse tecniche chirurgiche ancora prima che il paziente entri in sala operatoria ma queste simulazioni potrebbero essere utilizzate nella formazione dei futuri chirurghi. Gli specializzandi potranno fare pratica su modelli ad hoc migliorando così anche il servizio sanitario che formerà chirurghi con una maggiore esperienza sul campo.

## **1.6 Passaggi specifici del modello cardiaco**

Ritornando allo schema che avevamo lasciato, entriamo in una fase del workflow che è specifica dell'anatomia cardiaca. Possiamo realizzare uno schema a blocchi per ogni organo o distretto che viene trattato nel processo di pianificazione pre-chirurgica per avere una visione globale delle informazioni necessarie per la realizzazione del modello. Per una corretta caratterizzazione del modello cardiaco, dipendentemente dalla specifica applicazione, potrebbe essere necessario analizzare e modellizzare il sistema di conduzione cardiaco, l'elettrofisiologia cardiaca e la combinazione dell'aspetto elettrico con quello meccanico. Infine, bisogna comprendere il grado di variabilità di queste caratteristiche da paziente a paziente. Dallo schema riportato possiamo riscontrare come sia necessaria una comprensione completa di tutti i possibili livelli che caratterizzano l'anatomia e la fisiologia del distretto considerato. Dovremo di conseguenza scendere al di sotto del livello organo e introdurre nel modello una caratterizzazione dei differenti tessuti e delle cellule che lo compongono.

### **1.6.1 Orientamento delle fibre cardiache all'interno della parete del miocardio**

Seguendo lo schema di riferimento, lo step successivo è la comprensione e caratterizzazione del tessuto cardiaco in particolare del miocardio. Il comportamento e l'efficacia della pompa cardiaca dipende dall'orientamento nello spazio delle fibre dei cardiomiociti. Questa informazione è di particolare interesse per modelli che hanno l'obiettivo di effettuare simulazioni sia elettrofisiologiche sia meccaniche. La direzione di queste fibre determina la direzione di contrazione del muscolo cardiaco e di conseguenza l'efficacia meccanica del cuore. Al tempo stesso, la velocità di propagazione del segnale elettrico è circa 3 o 4 volte maggiore nella direzione di contrazione rispetto a quella trasversale. In particolare, l'orientamento delle fibre cardiache varia man mano che ci spostiamo dall'endocardio verso l'epicardio. Questa specificità del tessuto miocardico può essere aggiunta alle informazioni che accompagnano la mesh volumetrica tridimensionale che è stata realizzata nei passaggi precedenti. Introdurre queste informazioni significa inserire la direzione longitudinale della specifica fibra corrispondente allo specifico elemento della mesh di partenza. Prima di illustrare questa fase del workflow dobbiamo considerare che attualmente non esiste una tecnica di imaging sufficientemente accurata per estrapolare la direzione delle fibre cardiache. La metodologia che è stata principalmente utilizzata fino ad oggi per estrarre delle

informazioni in vivo è la Diffusion Tensor-MRI (DTI). La DTI è una tecnica di imaging che permette di visualizzare la direzione del moto di diffusione delle molecole d'acqua all'interno dei tessuti biologici. Questa tecnica ha avuto particolare successo in ambito neurologico in quanto permette di mappare la distribuzione e l'orientamento delle fibre di materia bianca all'interno della struttura dell'encefalo. Ad ogni voxel delle immagini della DTI è possibile associare una matrice diagonalizzabile definita tensore e tre autovalori che permettono di identificare la direzione principale di diffusione. Se nel caso del neuro-imaging, l'autovalore principale permette di calcolare la direzione delle fibre neurali nel caso del cardio-imaging gli autovalori del singolo voxel permettono di definire la direzione dello specifico cardiomiocita. Si è scoperto attraverso studi istologici che il primo, il secondo e il terzo autovalore racchiudono al loro interno delle informazioni riguardanti la specifica fibra cardiaca a cui si riferiscono. Il primo autovalore è allineato con la direzione principale, il secondo con quella trasversale alla direzione della fibra e con il piano dello strato laminare del tessuto miocardico e infine il terzo coincide con la direzione normale dello strato laminare (2). Il movimento ripetitivo e continuo del cuore legato alla sua attività pulsatile introduce artefatti da movimento che non permettono di acquisire attualmente una completa caratterizzazione dell'orientamento delle fibre muscolari. Gli artefatti da movimento rappresentano uno dei limiti principali di questa tecnica. Oltre alla prima acquisizione tramite risonanza magnetica per definire la geometria cardiaca di riferimento è necessaria una seconda acquisizione tramite risonanza specifica per la DTI. In questa seconda fase si ottengono un numero ristretto di slice cardiache, da 4 a 6, e tutte perpendicolari rispetto all'asse lungo nel caso della camera ventricolare sinistra (3). Una volta ottenuti i tensori di queste slice deve essere eseguito un processo di interpolazione che permetta di ottenere una completa mappatura della disposizione delle fibre miocardiche. I risultati ottenuti da questa tipologia di imaging richiedono un complesso processo di post-processing. Per sopperire al grado di incertezza di questa tecnica di imaging e diminuire il numero di acquisizioni necessarie per realizzare uno specifico modello si fa affidamento ad atlanti anatomici. In questo modo abbiamo il vantaggio di aumentare il grado di accuratezza della simulazione e al tempo stesso minimizzare i tempi richiesti per effettuare l'imaging necessario. Questi atlanti sfruttano informazioni statistiche ottenute tramite studi istologici effettuati su campioni ex vivo. Un'altra tecnica per introdurre l'orientamento delle fibre all'interno del nostro modello è l'utilizzo di specifici algoritmi che si basano su informazioni anatomiche del paziente. Questa metodologia è quella più comunemente utilizzata e molti di questi

algoritmi derivano dalle scoperte riportate da Streeter nel 1969 (20). Tramite questi è possibile attribuire ad ogni singolo elemento, che completa la mesh, l'orientamento della fibra muscolare ad esso associato. In questo caso è giusto citare la micro-CT, come tecnica di imaging che potrebbe essere sfruttata per ottenere informazioni riguardanti la struttura del miocardio. Nonostante ciò, le elevate dosi di radiazioni a cui sarebbe esposto il paziente la rendono una tecnica inadatta per la pratica clinica quotidiana e quindi per il processo di surgical planning.

### **1.6.2 Sistema di conduzione ed elettrofisiologia cardiaca**

Oltre alla disposizione delle fibre muscolari all'interno del miocardio potrebbe essere importante introdurre il sistema di conduzione cardiaco (CCS). Questo aspetto è rilevante soprattutto per la realizzazione di simulazioni elettrofisiologiche perché ci permette di analizzare come il segnale di contrazione si sviluppa all'interno delle varie regioni cardiache. Con CCS si intende quel gruppo di cellule del miocardio che non ha una funzione contrattile ma che è in grado di propagare il potenziale d'azione in modo rapido ed efficace, come ad esempio il fascio di His e le fibre del Purkinje. Le caratteristiche del sistema di conduzione permettono di comprendere con che efficacia l'impulso stimola la contrazione e si propaga all'interno del miocardio. Possiamo vedere, ad esempio, come in alcuni casi in letteratura si sia cercato di introdurre all'interno dei modelli la localizzazione delle giunzioni tra il miocardio e le fibre del Purkinje (PMJ) (21). Questi collegamenti rappresentano il punto di partenza per la propagazione dello stimolo contrattile all'interno delle camere ventricolari. Ad ora non esistono tecniche di imaging con una risoluzione adeguata a visualizzare queste giunzioni in quanto le loro dimensioni sono di ordini di grandezza inferiori rispetto alla risoluzione degli attuali sistemi. Questo discorso, naturalmente, deve essere esteso a tutto il sistema di conduzione. Per superare questa mancanza e per ottenere delle informazioni specifiche si possono sfruttare quelle che in clinica vengono denominate mappe elettro-anatomiche (EAM). Per ottenere delle informazioni sulla conduzione all'interno del tessuto cardiaco è necessario sfruttare una tecnica invasiva di registrazione dell'elettrogramma tramite l'inserimento di un elettro-catetere all'interno del miocardio e registrando contemporaneamente l'attività cardiaca tramite ECG (4). Ad esempio, un parametro particolarmente complesso da definire per lo specifico paziente è il valore di conducibilità del segnale all'interno del miocardio. Normalmente si sfruttano parametri accettati dalla comunità scientifica come, ad esempio, nel caso del sistema His-Purkinje abbiamo una velocità intorno ai 2-3 m/s

mentre nelle cellule conduttive del miocardio abbiamo un valore di 0.3-0.4 m/s. Adattamenti di questi parametri sul paziente possono sempre essere effettuati sfruttando i dati ricavati da ECG o da tecniche più invasive come le EAM. In assenza di una tecnica non invasiva adatta per l'implementazione di questa caratteristica è necessario fare affidamento su informazioni ottenute da studi statistici ex vivo. Da un lato, possiamo fare riferimento a studi istologici da cui è stato possibile realizzare algoritmi in grado di definire le caratteristiche fondamentali del sistema di conduzione cardiaco, dall'altro si possono sfruttare dati ricavati da tecniche ad elevata risoluzione come ex-vivo MRI o la micro-CT. Tramite una risonanza magnetica ad elevata risoluzione è stato possibile individuare alcune fibre del Purkinje all'interno del miocardio di un coniglio (22). Tramite la micro-CT si è ricostruita l'intera struttura del CCS attraverso le immagini ottenute (23). Naturalmente queste tecniche anche se non possono essere utilizzate per estrarre informazioni paziente-specifico, permettono di aumentare la potenzialità di simulazione del comportamento reale del cuore tramite la realizzazione di modelli statistici mirati per il CCS.

Per una completa analisi e simulazione del comportamento elettrico del cuore, al CCS bisogna aggiungere e implementare i parametri che descrivono l'elettrofisiologia cardiaca. È necessario in questa fase distinguere l'analisi dell'elettrofisiologia a livello cellulare e a livello tissutale. Questi due livelli richiedono delle modellizzazioni matematiche tra loro distinte. Le prime descrizioni da un punto di vista matematico dell'elettrofisiologia cellulare risalgono agli studi di Hodgkin e Huxley, i quali furono in grado di definire la cinetica di singoli canali, pompe e scambiatori ionici e la loro interazione attraverso un sistema di equazioni differenziali non lineari del primo ordine omogenee (5). Successivamente, attraverso esperimenti basati sulla tecnica del patch-clamp è stato possibile disporre di una descrizione matematica delle correnti ioniche in differenti porzioni del cuore e in diverse condizioni fisio-patologiche permettendo così se necessario di realizzare modelli sempre di più paziente-specifico. Esistono, attualmente, modelli elettrofisiologici che sono in grado di distinguere tra la componente atriale, ventricolare e le fibre conduttive in condizioni sia fisiologiche sia patologiche. Inoltre, si può introdurre un ulteriore grado di specificità legato alla eterogeneità delle correnti ioniche che attraversano le diverse regioni ventricolari. È possibile distinguere la regione apicale da quella basale, la regione dell'endocardio da quella dell'epicardio e infine il ventricolo destro da quello sinistro. Dobbiamo, però, tenere in considerazione ad oggi l'assenza di un'evidenza scientifica che identifichi i confini tra queste diverse regioni.

Dalle caratteristiche istologiche del miocardio sappiamo che il potenziale d'azione non si trasmette solamente attraverso le fibre di conduzione ma il segnale è in grado di propagarsi in maniera efficace all'interno del miocardio da componente cellulare a componente cellulare. Questa capacità conduttiva è garantita dalla presenza di connessioni intercellulari definite gap-junction che permettono la creazione di veri e propri sincizi cellulari in cui il citoplasma viene condiviso dalle cellule comunicanti. Queste strutture di collegamento hanno come analogo elettrico un componente ad elevata conducibilità. Questa caratteristica evidenzia la necessità di una modellizzazione dell'elettrofisiologia cardiaca anche dal punto di vista del livello tissutale. In questo caso, l'anisotropia del tessuto muscolare cardiaco implica una maggiore velocità di propagazione del potenziale d'azione nella direzione principale della fibra miocardica. Dal punto di vista matematico l'analisi dell'elettrofisiologia a livello tissutale può essere definita attraverso un sistema di due equazioni differenziali alle derivate parziali che permettono di ottenere i valori corrispondenti ai potenziali intra- ed extracellulari (6). Questo tipo di descrizione matematica viene definita modello di doppio dominio, in quanto la propagazione del potenziale d'azione attraverso il miocardio viene analizzata separatamente nel dominio intra- ed extracellulare. Si pone l'ipotesi semplificativa secondo cui il miocardio è un continuo in cui il potenziale varia lungo la direzione longitudinale della cellula mentre rimane costante nella direzione trasversale. Questa trattazione matematica può essere semplificata andando a sfruttare un modello a dominio singolo. Mentre nel modello a doppio dominio vengono definiti i potenziali intra-, extracellulare e transmembrana, nel modello a dominio singolo viene considerato solo quello transmembrana.

Possiamo concludere, nel caso più complesso, che questo step del workflow è definito da un sistema di due equazioni differenziali alle derivate parziali, corrispondenti al livello tissutale, e una serie di equazioni differenziali omogenee fortemente non lineari, per la componente cellulare. Questa combinazione evidenzia la dipendenza tra le correnti ioniche e i potenziali di membrana. Questo sistema di equazioni rappresenta una fase computazionale particolarmente complessa in quanto richiede un numero di variabili molto elevato ( fino a 48) e di conseguenza aumenta il carico di lavoro. Sfruttare approcci alternativi che cercano di diminuire il grado di complessità perdendo però in accuratezza e nella descrizione matematica, potrebbe essere in alcuni casi vantaggioso.

Per quanto riguarda l'introduzione di informazioni paziente-specifico ad oggi non esistono tecniche che permettano di caratterizzare da un punto di vista quantitativo le dinamiche della corrente transmembrana. Non potendo accedere a questo grado di dettaglio bisogna sfruttare dati già presenti in letteratura che riguardano, ad esempio, una popolazione di individui affetti dalla stessa patologia che si vuole modellizzare.

### **1.6.3 Accoppiamento elettromeccanico**

Nell'eventualità in cui la simulazione non sia solamente interessata all'elettrofisiologia cardiaca ma anche a come questa si manifesti in un'effettiva attività di contrazione è necessario analizzare come queste si possono coniugare. Questo legame viene definito dalla combinazione eccitazione-contrazione. Questi due aspetti dello stesso modello devono essere in grado di comunicare tra loro. Se da un lato, lo stimolo elettrico dato dal potenziale di azione provoca una reazione a catena che porta alla contrazione dei cardiomiociti e alla successiva contrazione del miocardio, dall'altro, la loro combinazione permette di introdurre feedback elettromeccanici, per cui dal modello biomeccanico vengono inviati input al modello elettrofisiologico. Come abbiamo già visto precedentemente nella fase di sviluppo della mesh, la combinazione eccitazione-contrazione richiede la realizzazione di due modelli distinti che hanno caratteristiche differenti in base all'aspetto di cui si occupano. Ad esempio, la parte elettrica e la parte meccanica del modello richiedono parametri diversi dal punto di vista della discretizzazione della geometria, dalla tipologia di elemento utilizzato alla sua dimensione (7). La base dell'interazione dei due modelli è l'associazione tra la propagazione del potenziale transmembrana e l'avvio del processo di contrazione dei cardiomiociti. Questa connessione si basa sul meccanismo di cross-bridge, che descrive l'interazione tra gli ioni di  $Ca^{2+}$  e il complesso proteico funzionale actina-miosina (8).

L'accoppiamento fra le due strutture di calcolo può essere più o meno complesso. Semplificare il collegamento fra questi due modelli distinti permette di minimizzare l'impiego computazionale. Attraverso il modello elettrico è possibile ricavare l'istante di depolarizzazione cellulare e questo dato viene sfruttato come input nel modello meccanico per avviare il processo di contrazione, settando il ritardo con cui il cardiomiocita tramite la contrazione risponde alla stimolazione (2). La comunicazione tra questi due modelli richiede anche la possibilità di trasmettere informazioni nella direzione opposta: provenienti dal modello meccanico e necessarie come input del modello elettrico. Lo studio dei feedback elettromeccanici si occupa di come carichi emodinamici

e stimoli meccanici siano in grado di regolare l'attività elettrofisiologica cardiaca e le loro implicazioni dal punto di vista di potenziali patologie. Per comprendere il concetto di feedback mecano-elettrico si consideri il fatto che lo stato di deformazione del muscolo cardiaco modula o modifica le caratteristiche dei canali mecano-sensibili e quindi le caratteristiche elettriche dei cardiomiociti.

Anche nel caso della realizzazione di un modello meccanico l'obiettivo è quello di realizzarne uno che sia paziente-specifico. La descrizione matematica della contrazione può essere definita da un modello continuo della meccanica cardiaca. Per questo tipo di descrizione bisogna assumere il miocardio come ortotropico, iper-elastico e quasi incomprimibile. Nella descrizione della meccanica cardiaca dobbiamo considerare non solo il comportamento attivo, quindi la tensione generata dalla contrazione del miocardio, ma anche la sua rigidità passiva. Quest'informazione descrive il comportamento delle pareti cardiache nella fase di riempimento. I parametri associati a questo fenomeno possono essere presi da studi che hanno analizzato e definito le proprietà meccaniche del tessuto cardiaco. È possibile, però, partendo da valori di riferimento adattare la rigidità passiva del miocardio utilizzando gli specifici valori di pressione e volume di fine diastole del paziente. L'efficacia dell'attività di pompaggio del cuore viene definita dal volume e dalla pressione di fine sistole ma anche dalla frazione di eiezione. Il processo di ottimizzazione del modello sul singolo paziente consiste quindi nell'individuare i parametri che meglio approssimano quelli che sono i valori massimi, minimi e medi di pressione, flusso e volume cardiaci misurati durante le analisi cliniche. Per facilitare la simulazione del comportamento meccanico cardiaco è, inoltre, possibile sfruttare uno strumento come la segmentazione di immagini dinamiche. Queste tecniche possono essere un utile punto di partenza per comprendere il grado di contrazione e di rilassamento del muscolo cardiaco durante il ciclo di funzionamento. In questi casi è perciò necessaria l'introduzione di tecniche come la cine-MRI o la CT dinamica.

#### **1.6.4 Fluidodinamica computazionale applicata ai modelli cardiaci**

Un aspetto che non viene preso in considerazione all'interno dello schema che abbiamo seguito fino ad ora è come l'attività cardiaca influenza l'emodinamica e viceversa. Nei casi più semplici il sangue è trattato come un fluido omogeneo newtoniano che scorre secondo regime laminare. Al tempo stesso, le valvole vengono approssimate tramite le equazioni di Bernoulli a strozzature attraverso cui viene spinto il sangue. La descrizione dell'emodinamica richiede un collegamento del nostro modello cardiaco a un sistema che

simuli il carico visto dal ventricolo destro e dal ventricolo sinistro, durante il ciclo di attività. In questo caso l'approccio più semplice è l'utilizzo del modello Windkessel, definito tramite l'analogo elettrico del parallelo RC. Sappiamo però, che le ipotesi semplificative ad esso associate non permettono di descrivere realisticamente quello che accade dal punto di vista dei flussi ematici all'interno del letto vascolare. Il flusso ematico all'interno del cuore non può essere descritto come laminare inoltre il sangue non può essere considerato come un semplice fluido newtoniano. È per definizione una particolare tipologia di tessuto connettivo, l'unico tessuto non solido, che contiene al suo interno diverse tipologie di cellule deformabili e sospese all'interno del plasma. Una volta entrate nelle camere cardiache la traiettoria di queste è fortemente dipendente dal movimento delle pareti del miocardio. Per introdurre questo aspetto all'interno della nostra simulazione possiamo ad esempio applicare il metodo reticolare di Boltzmann o altri algoritmi analoghi che permettono di calcolare la traiettoria delle cellule. Nello studio dell'emodinamica può essere utile estrarre dall'imaging i grandi vasi di afflusso e di deflusso ma anche le valvole cardiache. Per queste strutture sarà necessario definire una caratterizzazione meccanica specifica in quanto le proprietà dei tessuti che li compongono sono differenti rispetto a quelle del cuore. La complessità computazionale richiesta per una corretta descrizione dell'emodinamica spinge molti studi a una sovra-semplificazione(9).

### **1.7 Rimodellamento in base alla patologia**

La parte finale dello schema è anch'essa rilevante nel processo di realizzazione del modello, particolarmente utile nella scelta della terapia in presenza di una specifica patologia. Infatti, in clinica queste simulazioni vengono effettuate per fare valutazioni su pazienti con una o più patologie, che modificano il corretto funzionamento cardiaco. Queste patologie richiedono un rimodellamento partendo da ciò che effettivamente muta a livello anatomico-funzionale, da un punto di vista meccanico, elettrico e anche emodinamico. Il rimodellamento dell'anatomia cardiaca può essere legato a una variazione della geometria, delle dimensioni o dello spessore delle pareti di una o più camere cardiache. Le modifiche appena citate sono rilevabili a livello di organo, ma alcune patologie hanno effetti anche a scale più basse, a livello tissutale e/o cellulare. Queste patologie possono provocare delle alterazioni della propagazione del potenziale d'azione e della capacità contrattile del cuore. Un'informazione che è necessario introdurre in questa fase è, ad esempio, la presenza o meno di una regione ischemica, la

sua localizzazione e il suo grado di estensione. Una regione necrotica è rilevabile durante la fase di segmentazione delle immagini. Un altro esempio di modifica che può essere introdotta è la presenza di un blocco del sistema di conduzione i cui effetti sono rilevabili tramite ECG. Oltre all'introduzione di modifiche a livello tissutale, può essere necessario agire a livello cellulare in particolare nel caso in cui si debbano studiare specifiche malattie genetiche. La sperimentazione tramite tecniche di patch-clamp ha permesso di caratterizzare le correnti ioniche in condizioni non solo fisiologiche ma anche patologiche.

Features		Technique		Invasiveness	
<i>Anatomy</i>		Segmentation of <i>in-vivo</i> image		Non-invasive	
<i>Fibre orientation</i>		Image-based estimation ( <i>in-vivo</i> DTI)		Non-invasive	
<i>Cardiac conduction system</i>		PMJs from EAMs		Invasive	
<i>Pathology</i> (Structural remodelling)	<i>Anatomical variations</i>	Clinical image-based		Non-invasive	
	<i>Localised fibrosis</i>	Image-based (e.g. DE-MRI)		Non-invasive	
		EAMs		Invasive	
	<i>Diffuse fibrosis</i>	Image-based (T1 mapping MRI)		Non-invasive	
<i>Electrophysiology</i>	<i>Action potential</i>	NO			
	<i>Heterogeneity</i>	NO			
	<i>Electrical remodelling</i>	NO			
	<i>Genetic mutations</i>	NO			
	<i>Conduction velocities</i>	Global:	ECG		Non-invasive
		Local:	EAMs		Invasive
	<i>APD restitution curve</i>	EAMs		Invasive	
	<i>Extracellular ion concentrations</i>	Blood test (electrolyte concentrations) ( <i>time-variant</i> )		Invasive	
<i>Activation pattern</i>	ECG or BSPM		Non-invasive		
	EAMs		Invasive		
<i>Cardiac mechanics</i>	<i>Biomechanical model</i>	Dynamic image-based		Non-invasive	
	<i>Material properties</i>	NO			
	<i>Boundary conditions</i>	Dynamic image-based		Non-invasive	

Tabella 1. Elenco delle tecniche attualmente utilizzate per la personalizzazione delle diverse componenti del modello cardiaco (1)

Come abbiamo già sottolineato, calibrare questi aspetti sullo specifico paziente è attualmente impossibile e di solito si fa riferimento a dati ricavati da studi precedenti che hanno descritto tramite modelli matematici la specifica patologia che si vuole trattare.

Molti modelli presenti in letteratura si focalizzano al massimo su due dei tre aspetti che abbiamo visto fino ad ora: l'elettrofisiologia, la biomeccanica cardiaca e l'emodinamica. Questo limite è necessario per molteplici motivi, tra cui, in primis, l'impossibilità di realizzare un modello cardiaco universale la cui implementazione, con le conoscenze attuali, richiederebbe così tante approssimazioni da rendere probabilmente l'uso del modello completo privo di ogni significato clinico. Da non trascurare anche il gravoso dispendio computazionale richiesto dalla simulazione di un modello cardiaco completo.

Come abbiamo visto solo alcune caratteristiche del nostro modello possono essere effettivamente una riproduzione virtuale mentre altre sono il risultato di studi statistici su una specifica popolazione. La Tabella 1 riassume quali informazioni siamo in grado di ricavare e quali tra queste sono effettivamente invasive.

### **1.8 Potenzialità nella pratica clinica**

Ora che sono stati analizzati i vari passaggi che permettono la realizzazione di un modello computazionale cardiaco dobbiamo comprendere come questo possa avere delle implicazioni nella realtà o in particolare nella pratica clinica. Questi modelli, ad esempio, potrebbero fornire una piattaforma per una rapida validazione di dispositivi medici (10). Questa applicazione acquista sempre più importanza, grazie anche all'incoraggiamento delle agenzie regolatorie. Questo metodo innovativo per vagliare la performance di nuovi dispositivi medici, che devono essere messi sul mercato, porterebbe a una notevole diminuzione dei tempi e degli investimenti necessari da parte delle aziende produttrici. Un esempio può essere la realizzazione di un modello biomeccanico con un'accurata ricostruzione della struttura aortica per la simulazione degli effetti di una sostituzione valvolare trans-catetere (11). In questo ambito, l'obiettivo di questi modelli è quello di diventare un nuovo mezzo più economico e sicuro per l'analisi dell'efficacia di nuovi dispositivi e al tempo stesso essere in grado di fornire soluzioni per modificare il design e specifici parametri prestazionali, migliorando l'efficienza. L'utilizzo dei modelli combinato con la simulazione di uno o più dispositivi può essere implementato soprattutto nel caso in cui il chirurgo sia costretto a decidere tra una gamma di prodotti che potenzialmente potrebbero essere impiantati con effetti diversi negli specifici pazienti. Nella pratica clinica di tutti i giorni, l'utilizzo di modelli virtuali permetterebbe l'ottimizzazione dei trattamenti minimizzando l'uso di tecniche invasive per ottenere specifiche informazioni. Diverse terapie possono essere accompagnate da queste simulazioni, prima fra tutte la CRT (12). In questo caso, infatti è ancora troppo elevata,

intorno al 30%, la percentuale di pazienti che non rispondono in modo adeguato alla terapia. Attualmente, la decisione su dove mettere gli elettrodi necessari per la stimolazione e la massimizzazione della contrazione ventricolare viene effettuata durante l'impianto. Nello studio di Sermesant et al. (24) si riporta come sia stato possibile tramite un modello elettromeccanico prevedere la risposta cardiaca al pacing effettuato in differenti punti del ventricolo sinistro e in differenti punti endocardici ed epicardici. Per validare i risultati sono state confrontate informazioni ricavate tramite MRI, tecnica non invasiva, e dati elettrofisiologici invasivi. Oltre alla CRT possiamo considerare le terapie farmacologiche. Tramite simulazioni effettuate su modelli computazionali ad hoc per il paziente è possibile valutare l'efficacia della terapia soprattutto quando più farmaci sono coinvolti. In questo caso però abbiamo la necessità calibrare quanti più parametri possibile in modo da valutare l'effetto dei farmaci su tutti i livelli partendo da un livello cellulare o sub-cellulare fino a un livello funzionale dell'organo nella sua interezza. Saranno, perciò, fondamentali l'introduzione di nuove tecniche per essere in grado di definire in modo puntuale elementi come, ad esempio, l'andamento delle correnti ioniche che permettono la propagazione del potenziale di azione o lo stesso sistema di conduzione cardiaco.

Quando si affronta il tema della simulazione per lo studio degli effetti di una determinata terapia, bisognerà considerare che questa può indurre sul lungo termine un rimodellamento della struttura cardiaca oppure nel caso opposto il cuore può proseguire ulteriormente il suo processo di deterioramento legato all'inefficacia della terapia e all'invecchiamento dell'individuo. Questo aspetto ha un'implicazione importante sulla realizzazione del modello. Infatti, la simulazione dovrà essere in grado di rispecchiare la capacità del cuore di rispondere alla terapia erogata. Di conseguenza il modello di partenza dovrà essere in grado di modificare le sue caratteristiche in modo autonomo. Questo aspetto è essenziale per verificare l'efficacia della terapia o del dispositivo e al tempo stesso se questa permane nel tempo.

La comprensione delle informazioni necessarie per estrapolare i parametri di cui abbiamo bisogno, e la consapevolezza del metodo con cui è possibile ottenere queste informazioni sono requisiti generali che possono essere declinati nella modellizzazione di qualsiasi altro distretto anatomico. Il processo di pianificazione pre-chirurgica deve essere eseguito senza sforzare troppo il paziente che per diversi motivi è già affaticato e dovrà andare in contro a un intervento chirurgico. Non sarà quindi possibile effettuare acquisizioni diverse

con diverse tecniche e questo costituirà un limite per quanto riguarda le informazioni su cui si potrà basare la costruzione del modello. L'identificazione del problema e del risultato che si vuole conseguire permette di definire un modello e una serie di dati che garantiscono una maggiore accuratezza. Bisogna di conseguenza trovare il bilanciamento perfetto tra il quesito clinico, i dati a disposizione e la fedeltà del modello nei confronti dell'organo reale. Come già detto precedentemente, il modello deve essere sufficientemente esaustivo da permettere di risolvere il quesito clinico. La semplicità del modello ne garantisce la robustezza a discapito dell'accuratezza. Diventa rilevante in questo caso la comunicazione tra il team esperto nei processi di modellizzazione e chi ne farà uso, sia esso un clinico o un partner commerciale. L'obiettivo è quello di utilizzare tecniche di imaging non invasive che siano in grado di produrre informazioni riguardanti le proprietà e la struttura dei tessuti, come ad esempio la disposizione del sistema di conduzione all'interno del miocardio o una completa descrizione della disposizione delle fibre cardiache. Fino ad ora i modelli computazionali sono oggetto di studi e ancora raramente utilizzati nella pratica clinica a supporto delle scelte terapeutiche. È fondamentale sfruttare tutti i dati che si hanno a disposizione per comprendere le piene potenzialità di questi studi. Una volta che questa tecnica sarà introdotta nella pratica clinica, probabilmente dovrà scontrarsi con il fatto che utilizzare dati clinici di routine richiederà una nuova valutazione dell'efficacia di questi modelli in uno scenario realistico. Gli obiettivi da tenere in considerazione nel processo di realizzazione sono: delineare il problema definito dal cliente/clinico, capitalizzare le informazioni a disposizione e minimizzare le incertezze del modello rendendolo robusto.

# Capitolo 2 – Casi di studio

In questo capitolo andremo ad analizzare due recenti studi che sfruttano specifici workflow per verificare l'impatto e l'efficacia che ha la pratica di surgical planning sull'out-come clinico. I due studi scelti presentano degli aspetti in comune ma anche sostanziali differenze: in entrambi i casi comunque, si analizza l'impianto di protesi valvolari cardiache. L'approccio utilizzato è differente perché, se in un caso gli autori hanno deciso di realizzare un vero e proprio modello stampato in 3D della anatomia di interesse, nel secondo caso hanno analizzato la capacità di un modello computazionale emodinamico di prevedere gli effetti dell'impianto di una protesi valvolare.

## **2.1 “Computed Tomography-derived 3D modelling to guide sizing and planning of transcatheter mitral valve intervention”**

Nello studio di Ooms et al. (13), possiamo vedere come l'obiettivo degli autori sia quello di realizzare un modello tridimensionale dell'anatomia cardiaca del paziente prima di entrare in sala per la sostituzione trans-catetere della valvola mitrale (TMVR), una tecnica chirurgica miniminvasiva adatta per pazienti anziani, che incorrono in una stenosi a livello valvolare. Questo tipo di intervento può essere eseguito sfruttando protesi, progettate in origine per la sostituzione della valvola aortica, e in caso di pazienti che presentano già una bio-protesi o anelli valvolari non più funzionanti. La tecnica consiste nella incisione di un vaso arterioso a livello brachiale o femorale in cui si inserisce una guida che permette al catetere di risalire il letto vascolare e raggiungere la porzione valvolare di interesse. L'estremità del catetere presenta una componente a palloncino in grado di dilatarsi, su cui è posta la valvola biologica avvolta esternamente da uno stent. Una volta raggiunta la regione di interesse viene gonfiato il palloncino che espande la struttura stent-valvola. In questo modo, la protesi apre completamente la valvola originaria. Da un lato, lo stent garantisce una corretta adesione della struttura protesica alle pareti cardiache, dall'altro la valvola biologica funzionerà al posto della valvola originaria. Una volta che la struttura ha aderito correttamente, il palloncino viene sgonfiato e il catetere rimosso. In questo tipo di pazienti, la tecnica può essere vantaggiosa per evitare rischi associati ad un intervento chirurgico a cuore aperto. Inoltre, il piano valvolare è una struttura complessa caratterizzata da diverse tipologie di tessuti con proprietà meccaniche differenti, per questo motivo si configura come una componente difficile da comprendere tramite la visualizzazione su schermo. In questo specifico contesto, quindi, l'implementazione di

un workflow per la pianificazione pre-chirurgica è utile in quanto il chirurgo ha una scarsa visibilità di quello che succede all'interno durante l'intervento ed ha una limitata conoscenza dell'anatomia del paziente, su cui si deve intervenire.

### **2.1.1 Dall'imaging alla stampa 3D**

Nell'articolo il processo di pianificazione viene suddiviso nelle tre fasi necessarie per la stampa 3D: la segmentazione; il meshing e infine la stampa. La tecnologia di imaging utilizzata dagli autori è la MultiDetector Computed Tomography (MDCT). La scelta è dettata dai notevoli vantaggi legati ai tempi di acquisizione, agli algoritmi di ricostruzione specifici di questa tecnica e alla risoluzione spaziale isotropica, fondamentale se l'obiettivo finale della pianificazione è un modello stampato in 3D. Nello studio di Tuncay et al. (15), il quale confronta le varie tipologie di imaging sfruttate per la stampa 3D, si sottolinea come MDCT sia la prima scelta tra le tecniche di imaging con il 62% seguita dall'ecografia 3D trans-esofagea (TEE) con il 28% e infine la risonanza magnetica con il 3%. TEE richiede la fusione di acquisizioni da angolazioni differenti in quanto la risoluzione spaziale è ottimale solo sul piano longitudinale e questo aspetto può introdurre degli errori nelle fasi successive all'acquisizione. La risonanza magnetica, anche se permette un'ottima distinzione dei tessuti molli, è limitata da una peggiore risoluzione spaziale, che non garantisce la rilevazione di difetti intracardiaci di dimensioni ridotte. Le acquisizioni in MDCT sono effettuate tramite mezzo di contrasto iodato e gating cardiaco.

Per la segmentazione, gli autori hanno utilizzato un approccio semi-automatico, tramite l'utilizzo del software Mimics; il tool di segmentazione si basa, sui valori di grigio in ingresso per differenziare le strutture di interesse, come ad esempio il ventricolo sinistro, l'aorta o le vene polmonari ma anche le formazioni di calcio che hanno provocato la stenosi. Questa tipologia di implementazione è possibile solamente nel caso in cui conosciamo a priori il livello di grigio associabile a ciascuna struttura anatomica. Le informazioni ottenute definiscono un modello computazionale, composto da una struttura a mesh derivata dai livelli di grigio associati agli specifici voxel. Gli autori hanno optato per la realizzazione di un modello computazionale virtuale perché convertibile in diversi formati per diverse applicazioni, in particolare nel formato .STL per la stampa 3D. Tale scelta ha facilitato la determinazione delle dimensioni atriali e ventricolari, la caratterizzazione dei difetti cardiaci e la validazione di dispositivi medici. Per quanto riguarda la stampa 3D, nell'articolo non viene specificato né il tipo di stampante né il materiale utilizzato per la realizzazione del modello. Nello studio, la realizzazione di un

modello computazionale non è finalizzata solamente alla stampa 3D ma è funzionale per le analisi in silico.

Nella fase di segmentazione è necessario definire l'annulus valvolare. Come sappiamo la struttura cardiaca si modifica durante le varie fasi del ciclo e di conseguenza è necessario effettuare acquisizioni in diversi momenti per avere una visione completa dell'attività del cuore e di come il piano valvolare risponde nei diversi istanti alla sistole e alla diastole. Gli autori sottolineano come l'acquisizione del dato nella fase di diastole tardiva sia necessaria per definire la dimensione massima dell'annulus mentre la dimensione minima è rilevabile grazie all'acquisizione nella fase sistolica finale. Essendo la geometria dei dispositivi medici simmetrica, il clinico deve riuscire a trovare una soluzione per inserire una struttura simmetrica in un distretto che intrinsecamente o per determinate patologie è asimmetrico. Relativamente agli studi effettuati in silico, è fondamentale applicare metodi specifici per la definizione della geometria dell'annulus. Nel modello computazionale 3D, si sono sfruttate le mesh ottenute dell'atrio sinistro, del ventricolo sinistro e dei depositi di calcio se presenti a livello valvolare per definire dei punti di riferimento. Le coordinate vengono date in ingresso a un software semiautomatico. Attraverso approssimazioni delle trasformate in serie di Fourier per ogni coordinata spaziale, il software è in grado di definire la geometria dell'annulus del paziente. Tramite il metodo dei minimi quadrati è possibile definire quello che viene denominato come best-fit plane, piano di riferimento per la simulazione al calcolatore (16).

### **2.1.2 Ostruzione del tratto di deflusso del ventricolo sinistro**

Le criticità associabili alla tecnica TMVR sono: la localizzazione nell'anatomia cardiaca, la definizione della forma ellittica e a sella dell'annulus cardiaco e la potenziale ostruzione del tratto di deflusso del ventricolo sinistro (LVOT).

La prima fase dello studio viene effettuata su calcolatore. Come già illustrato nel primo capitolo, il modello computazionale ottenuto può essere integrato con protesi virtuali, impiantabili nel paziente. In questo caso, il modello virtuale che approssima il comportamento della protesi corrisponde a un cilindro cavo che viene posizionato all'interno dell'orifizio valvolare. Questa pratica permette di analizzare informazioni riguardanti l'efficacia e la sicurezza post-intervento. Per ottimizzare questa parte dello studio è fondamentale andare a dimensionare in modo adeguato l'annulus cardiaco. Come già descritto precedentemente, la definizione di questa struttura anatomica permette di

ricostruire il piano di riferimento per l'impianto della protesi, il best-fit plane. Una volta definito il piano, è possibile andare a confrontare diverse tipologie di valvole che possono essere orientate in diversi modi all'interno dell'annulus in modo da ottenere la soluzione ottimale. Gli autori sottolineano, però, criticità associate ai risultati ottenuti. Infatti, il modello virtuale non comprende le caratteristiche meccaniche associate ai tessuti e al dispositivo.

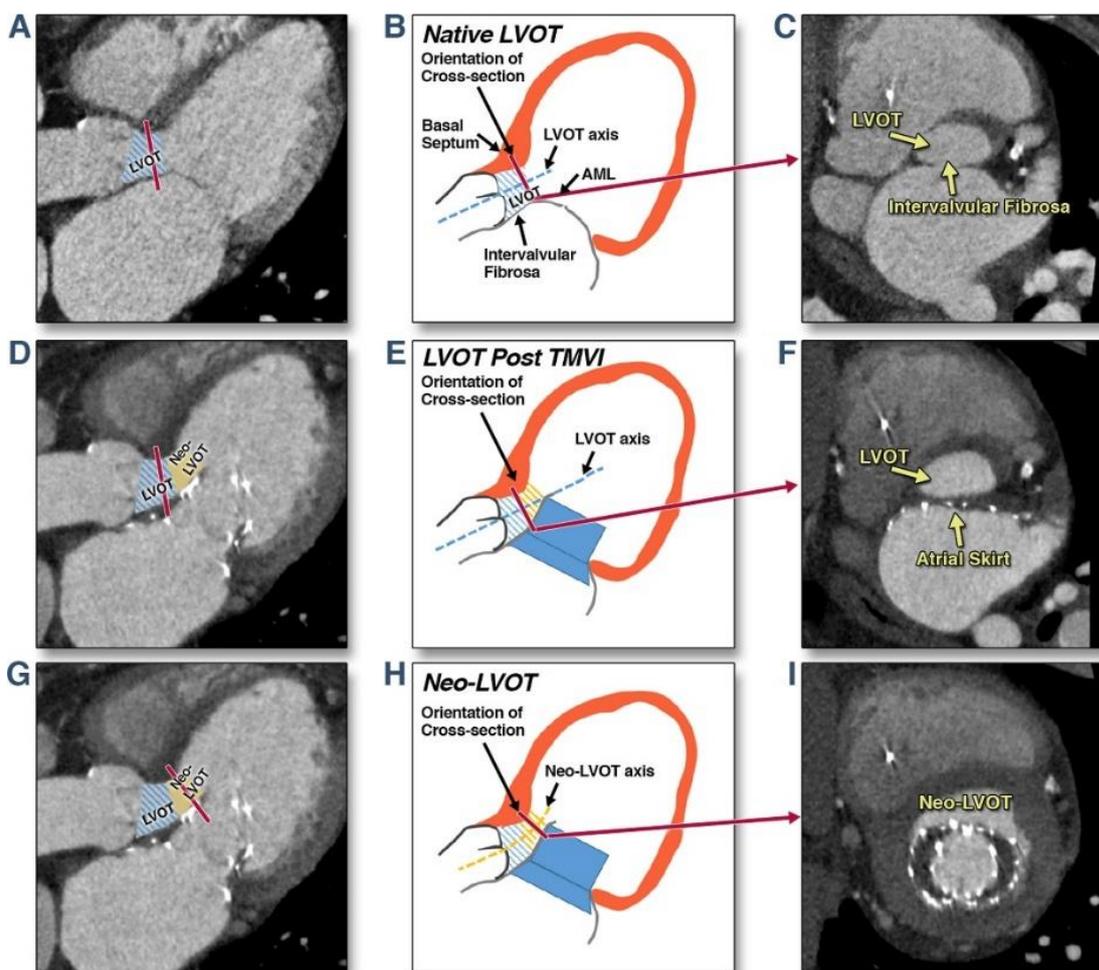


Figura 3. Confronto del tratto di uscita del ventricolo sinistro (LVOT) prima e dopo l'intervento; (sinistra) vista a tre camere in sistole; (centro) schematizzazione dell'anatomia; (destra) sezioni in asse corto; (A-C) pre-intervento; (D-I) post-intervento. (17)

Questo aspetto introduce un grado di incertezza per quanto riguarda l'effettiva corrispondenza delle analisi effettuate in silico con la realtà. L'ostruzione del LVOT costituisce un potenziale rischio che può portare alla morte del paziente o a un ulteriore intervento chirurgico. Per comprendere meglio l'entità del problema, che viene esposto dagli autori, analizziamo la Figura 3. Possiamo riconoscere nell'immagine riportata le acquisizioni in CT prima e dopo l'impianto. Le immagini sono accompagnate da una schematizzazione delle condizioni pre- e post-intervento. Dallo schema è possibile intuire

immediatamente una modifica evidente del tratto di deflusso ventricolare legato all'impianto di una protesi al posto della valvola mitrale. L'impianto comporta una dislocazione della cuspidi atriale verso l'interno della camera ventricolare con conseguente copertura parziale della valvola aortica. Questa modifica implica da un lato l'allungamento di questo tratto all'interno della camera ventricolare e dall'altro il suo restringimento, portando a un'alterazione dell'asse di eiezione. Di conseguenza, l'impianto può avere effetti sull'efficacia cardiaca relativamente al gradiente di pressione ai capi della valvola aortica, di frazione di eiezione e di gittata cardiaca. Si devono quindi valutare i parametri legati alla geometria del dispositivo come ad esempio la protrusione all'interno della camera ventricolare o il suo angolo di apertura e quelli associati alla specifica anatomia del paziente come la protuberanza settale o l'angolazione aorto-mitrale. L'utilizzo di modelli computazionali si è dimostrato essere un ottimo metodo per prevedere l'entità dell'ostruzione al momento dell'impianto come dimostrato nello studio realizzato da Wang et al (18).

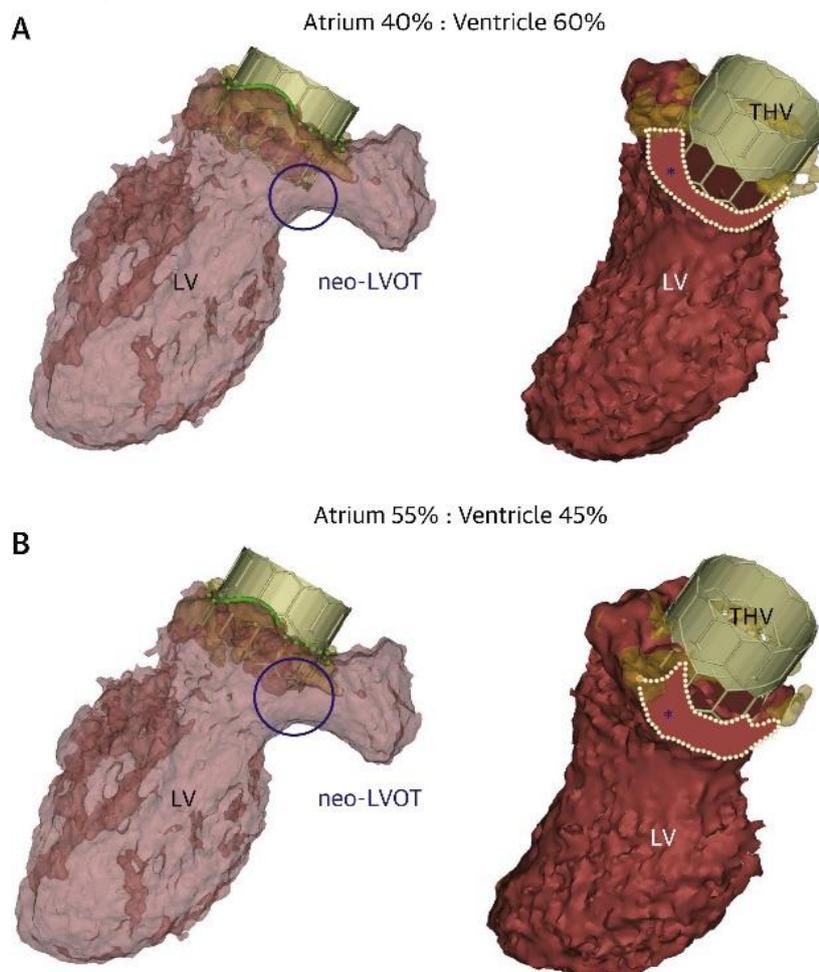


Figura 4. Ricostruzione del modello del ventricolo sinistro (LV) da dati CT con una annulus mitralico con una severa calcificazione in vista medio-laterale (destra) e dall'aorta (sinistra); il cilindro rappresenta la valvola protesica virtualmente impiantata in due diverse posizioni (A e B). Per ciascuna posizione è possibile effettuare misure quantitative del neo-LVOT. (13)

Nello studio di Ooms et al. l'utilizzo di un modello computazionale del ventricolo sinistro a cui è stata integrata una copia virtuale della protesi ha permesso di definire le dimensioni del nuovo LVOT (Figura 5). Durante le analisi sono state implementate diverse tipologie di protesi di diverse dimensioni in fasi successive del ciclo cardiaco. L'entità dell'ostruzione tende a variare all'interno della fase sistolica. L'ostruzione è maggiore nella fase finale della contrazione ventricolare quando il ventricolo raggiunge il massimo della deformazione; per contro la maggior parte del volume sanguineo viene eiettato nelle fasi iniziali della sistole ventricolare. Per quantificare il grado di ostruzione del tratto è possibile effettuare misure quantitative legate al volume del LVOT tramite il modello stesso.

### **2.1.3 Applicazioni alternative**

Un approccio alternativo a quello descritto fino ad ora, consiste nell'andare a introdurre il catetere a livello venoso per raggiungere l'atrio destro ed eseguire un'incisione a livello del setto inter-atriale per raggiungere la valvola mitrale. Il clinico tramite il modello stampato è in grado di valutare dove incidere a livello settale in funzione della posizione relativa fra la vena cava superiore, la parete settale e il piano valvolare. Il modello stampato in 3D permette anche di testare se i cateteri utilizzati sono adeguati in termini di flessibilità, di capacità di inserimento nelle guide, di capacità di raggiungere il sito di interesse attraverso la definizione del percorso ottimale prima ancora di entrare in sala operatoria. L'ulteriore vantaggio dato dal modello computazionale è legato alla possibilità di acquisire le proiezioni fluoroscopiche ottimali per eseguire l'intervento anche in considerazione dell'elevata variabilità anatomica inter-paziente. La definizione di queste proiezioni prima di entrare in sala operatoria minimizza i tempi di esposizione a radiazioni ionizzanti del paziente durante l'intervento.

### **2.1.4 Limitazioni dello studio**

Le limitazioni legate all'utilizzo di questo workflow per definire l'efficacia di TMVR sono diverse. Tutti i pazienti che presentano disfunzioni renali o reazioni allergiche legate ai mezzi di contrasto, necessari per l'acquisizione tramite MDCT, non possono essere sottoposti a questa tecnica. Alle limitazioni imposte dall'imaging, deve essere aggiunta la staticità intrinseca del modello computazionale realizzato. Anche se vengono analizzate diverse fasi del ciclo cardiaco, il risultato finale non è in grado di rappresentare un fenomeno così complesso e dinamico. Anche il modello stampato in 3D corrisponde

a una istantanea del movimento pulsatile del cuore. Altri due elementi che non vengono presi in considerazione sono l'analisi dell'emodinamica cardiaca ma soprattutto la caratterizzazione meccanica dei tessuti e dei dispositivi. L'implementazione dei modelli senza un'integrazione delle caratteristiche meccaniche potrebbe portare a risultati che non corrispondono alle previsioni effettuate nelle analisi in silico. Possono manifestarsi alterazioni del tessuto o delle dislocazioni del dispositivo che non è stato possibile prevedere. Infine, la fase di stampa si scontra con problemi legati alla praticabilità e ai costi. Il modello stampato in 3D ideale è caratterizzato da diverse tipologie di materiali al fine di rappresentare dal punto di vista meccanico le varie componenti che interagiscono, dalle varie strutture anatomiche alle calcificazioni o gli impianti protesici. Diversi materiali sono adatti a diverse tipologie di stampe a cui possiamo anche associare una diversa risoluzione spaziale e diversi tempi di realizzazione. L'utilizzo di materiali che approssimino il comportamento meccanico dei tessuti apporta diversi vantaggi come ad esempio la possibilità di analizzare l'interazione dispositivo-organo.

## **2.2 “Hemodynamic modelling of biological aortic valve replacement using preoperative data only”**

Lo studio proposto da Hellmeier et al. (14) si pone l'obiettivo di realizzare modelli computazionali finalizzati all'analisi degli effetti dell'impianto di protesi valvolari aortiche sull'emodinamica cardiaca sfruttando solamente informazioni preoperatorie. Per effettuare questi studi gli autori fanno affidamento su simulazioni di fluidodinamica computazionale (CFD). La tecnica di imaging utilizzata in questo caso è 4D-flow-MRI. Si tratta di una risonanza magnetica eseguita con sequenze a contrasto di fase, che permette di rilevare il flusso ematico nelle tre direzioni dello spazio. Questa tipologia di imaging si propone come alternativa all'ecocardiografia, che ha come limiti la soggettività inter- e intra-operatore e l'elevato rumore intrinseco. Lo studio considera pazienti a cui sarà impiantata una bioprotesi a livello aortico tramite intervento chirurgico (AVR). Il workflow è riportato in Figura 5 e prevede diversi passaggi. In un primo momento, viene ricostruita l'anatomia dell'aorta tramite le acquisizioni MRI, in cui si introduce il modello virtuale della protesi che si desidera impiantare. Successivamente, si effettua la simulazione di fluidodinamica computazionale sul modello virtuale ottenuto e si ricavano i parametri di interesse. Tali parametri saranno poi confrontati con le informazioni ricavate dall'acquisizione 4D-flow-MRI post-operatoria.

## 2.2.1 Pazienti e metodi

Il campione di riferimento dello studio è composto da 10 pazienti ed è assente un gruppo di controllo per un'ulteriore verifica dei risultati. Tutti i soggetti sono stati sottoposti all'impianto dello stesso modello di protesi valvolare aortica, Edward Perimount Magna Ease. Le acquisizioni pre- e post-operatorie sono state eseguite sfruttando uno scanner MRI 1.5 T. Le immagini anatomiche presentano una risoluzione spaziale di 0.8x0.8x2.0 mm. Le acquisizioni tramite 4D-flow-MRI sono caratterizzate da una più bassa risoluzione spaziale, 2.80x2.25x2.25 mm, e con una risoluzione temporale di 25 fasi per ciclo cardiaco.

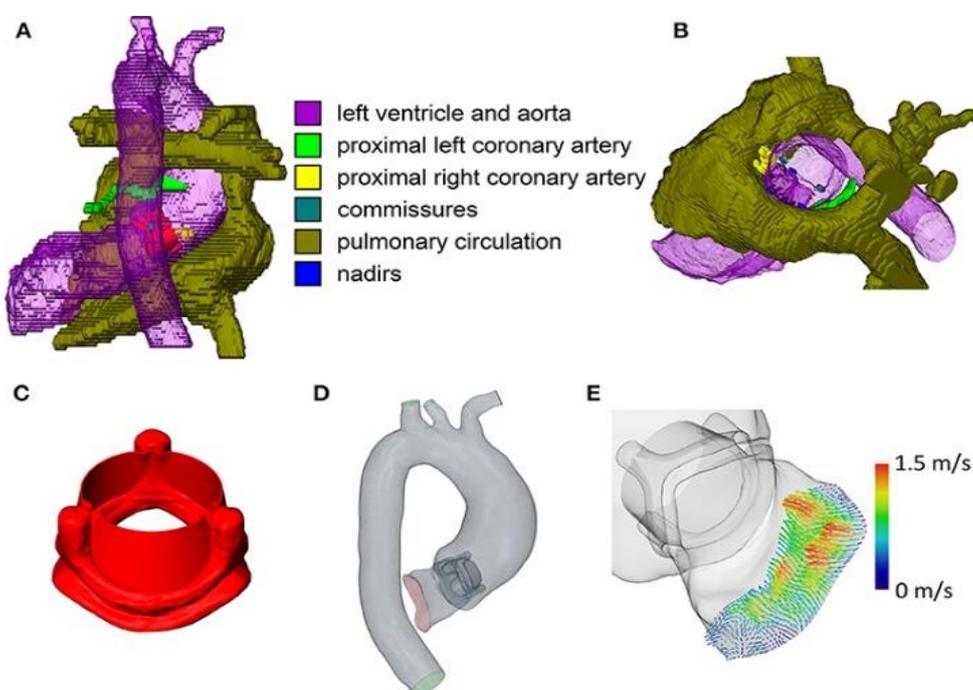


Figura 5. Passaggi rilevanti della simulazione virtuale. (A) Esempio del field of view virtuale, vista dorsale, (B) vista obliqua, in cui viene rimossa l'aorta; (C) modello 3D della valvola protesica aperta; (D) esempio del dominio in cui viene effettuata la simulazione CFD; (E) 4D-flow-MRI (14)

Partendo dalle immagini anatomiche sono stati segmentati manualmente utilizzando il software ZIBAmira: il tratto di deflusso del ventricolo sinistro, l'aorta toracica, le parti prossimali del tronco brachiocefalico arterioso, la carotide sinistra comune e l'arteria succlavia sinistra. In particolare, gli autori sottolineano come l'anatomia dell'aorta sia stata modellata nel suo stato diastolico. A questi elementi possiamo aggiungere una segmentazione approssimativa della valvola aortica nativa, della cuspidine anteriore della valvola mitrale e le parti più prossime delle arterie coronarie al fine di favorire l'orientamento corretto durante l'intervento virtuale. Gli autori avevano già a

disposizione un modello della valvola da impiantare nella configurazione di completa apertura.

L'intervento virtuale è un passaggio necessario prima di avviare la simulazione computazionale della fluidodinamica. Questa procedura è stata effettuata da un chirurgo esperto in AVR, il quale ha potuto posizionare il modello della protesi all'interno della geometria dei vasi, segmentati precedentemente. Durante questa fase, l'operatore ha potuto scegliere oltre al posizionamento anche la dimensione della protesi più adeguata per il paziente. Il processo è stato effettuato sfruttando i software STAR-CMM+ e MeshLab, necessari per ottenere una geometria topologicamente corretta. Naturalmente, la scelta delle dimensioni della protesi non è stata vincolante per il chirurgo, il quale ha avuto la possibilità di cambiare la protesi al momento dell'impianto. Una variazione delle dimensioni ha però richiesto una modifica del modello e una conseguente ri-simulazione. Per effettuare le simulazioni di fluidodinamica si è sfruttato il software STAR-CMM+ e si sono definiti una serie di parametri specifici, come il picco sistolico e le condizioni al contorno stazionarie. Ciò è stato possibile attraverso un'analisi dei flussi ottenuti dal 4D-flow-MRI dell'ingresso LVOT e dell'uscita dal tratto aortico discendente. Per ogni paziente è stato possibile definire: la dimensione della protesi virtualmente impiantata, la dimensione della protesi che realmente è stata impiantata, il flusso durante il picco sistolico e il numero di Reynolds associato al flusso. Il numero di Reynolds è stato calcolato considerando la sezione più ristretta della protesi con un coefficiente di viscosità pari a  $\mu_{\infty}=0.0035$  Pa·s. Il sangue è stato modellizzato come un fluido Carreau-Yasuda a densità costante pari a  $\rho=1,050$  kg/m<sup>3</sup>. Per quanto riguarda le condizioni al contorno queste sono state considerate stazionarie mentre le pareti del tratto aortico e la protesi sono state approssimate a delle pareti rigide. La suddivisione del flusso sanguigno tra le varie componenti arteriose è stata effettuata sfruttando la legge di Murray e l'intensità della turbolenza del tratto di ingresso è stata settata al 5%. La scelta dei parametri della mesh è stata influenzata dall'analisi fluidodinamica. La risoluzione della mesh è stata impostata a 0.5 mm mentre il numero di facce varia tra le 2.85 e le 5.09 milioni a seconda della geometria considerata. Nello studio si sottolinea come diminuire il valore della risoluzione non influenzi in modo rilevante il valore dei parametri emodinamici. L'intero processo di segmentazione, preparazione, intervento virtuale e simulazione ha richiesto in media una settimana per ogni paziente. Infine, i profili di flusso sono stati ricavati dai dati ottenuti dalla 4D-flow-MRI utilizzando il software MEVISFlow.

### **2.2.2 Parametri emodinamici**

Poiché l'obiettivo di questo studio è quello di comprendere se effettivamente le simulazioni di fluidodinamica computazionale sono in grado di prevedere gli effetti dell'impianto di una protesi valvolare, gli autori hanno deciso di prendere come riferimento quattro distinti parametri che sono in un primo momento calcolati tramite la simulazione in silico e successivamente confrontati con i risultati ottenuti tramite l'acquisizione 4D-flow-MRI post-operatoria. Questi parametri sono rispettivamente la velocità massima a livello valvolare ( $v_{\max}$ ), il massimo gradiente di pressione in prossimità della valvola aortica ( $dp_{\max}$ ), il grado di flusso secondario (Secondary Flow Degree, SFD) e la dislocazione normalizzata del flusso (Normalized Flow Displacement, NFD). Per quantificare il  $dp_{\max}$ , gli autori hanno deciso di applicare l'equazione di Bernoulli per cui  $dp_{\max}$  è pari a 4 volte  $v_{\max}^2$ . Pur consapevoli del fatto che queste stime non rappresentano con sufficiente accuratezza la caduta di pressione ai capi della valvola, hanno deciso di utilizzare questo approccio perché quello più comunemente applicato in clinica. SFD e NFD sono due parametri calcolati in tre distinte sezioni di riferimento: la giunzione sino-tubulare (STJ), in prossimità dell'arteria brachiocefalica (PBA) e a metà del tratto ascendente aortico (MAA). SFD equivale al rapporto fra la media delle velocità sul piano e la media delle velocità attraverso il piano. NFD quantifica la dislocazione di flusso normalizzata rispetto al diametro del vaso. La dislocazione di flusso è definita come la distanza tra il centro geometrico del vaso e il centro del flusso mentre come diametro si intende il diametro idraulico del vaso, che corrisponde al rapporto tra 4 volte l'area della sezione e il perimetro. Un altro parametro che viene analizzato è l'effective orifice area (EOA) che corrisponde all'area della vena contracta del flusso di uscita dalla valvola aortica. Viene definita vena contracta la sezione del flusso che presenta il diametro minimo e la massima velocità nel caso in cui il fluido attraversi una strozzatura come la valvola aortica. Per ricavare il valore di EOA si sfrutta l'equazione di Bernoulli approssimando la valvola al tubo di Venturi (19). Una volta ricavato il valore, questo viene normalizzato rispetto all'intera area di superficie del paziente ottenendo l'indice di EOA (IEOA).

### 2.2.3 Analisi e confronto dei risultati

I dati ricavati dalla CFD e dal 4D-flow-MRI sono stati analizzati rispettivamente da due gruppi di studio distinti per una maggiore affidabilità dei risultati finali. I software citati finora, MEVISFlow, ZIBAmira e MATLAB, sono necessari per estrarre, calcolare e visualizzare i valori ottenuti. Lo studio è caratterizzato dall'analisi statistica dei campioni a disposizione.

Gli autori confrontano i risultati della risonanza magnetica sia con i dati forniti dalle simulazioni pre-impianto, sia con quelli forniti dalle simulazioni in cui si è corretta la dimensione della protesi durante l'intervento. Non tutti i parametri ottenuti con la simulazione sono risultati statisticamente efficaci per la previsione delle performance post-operatorie di una protesi valvolare.

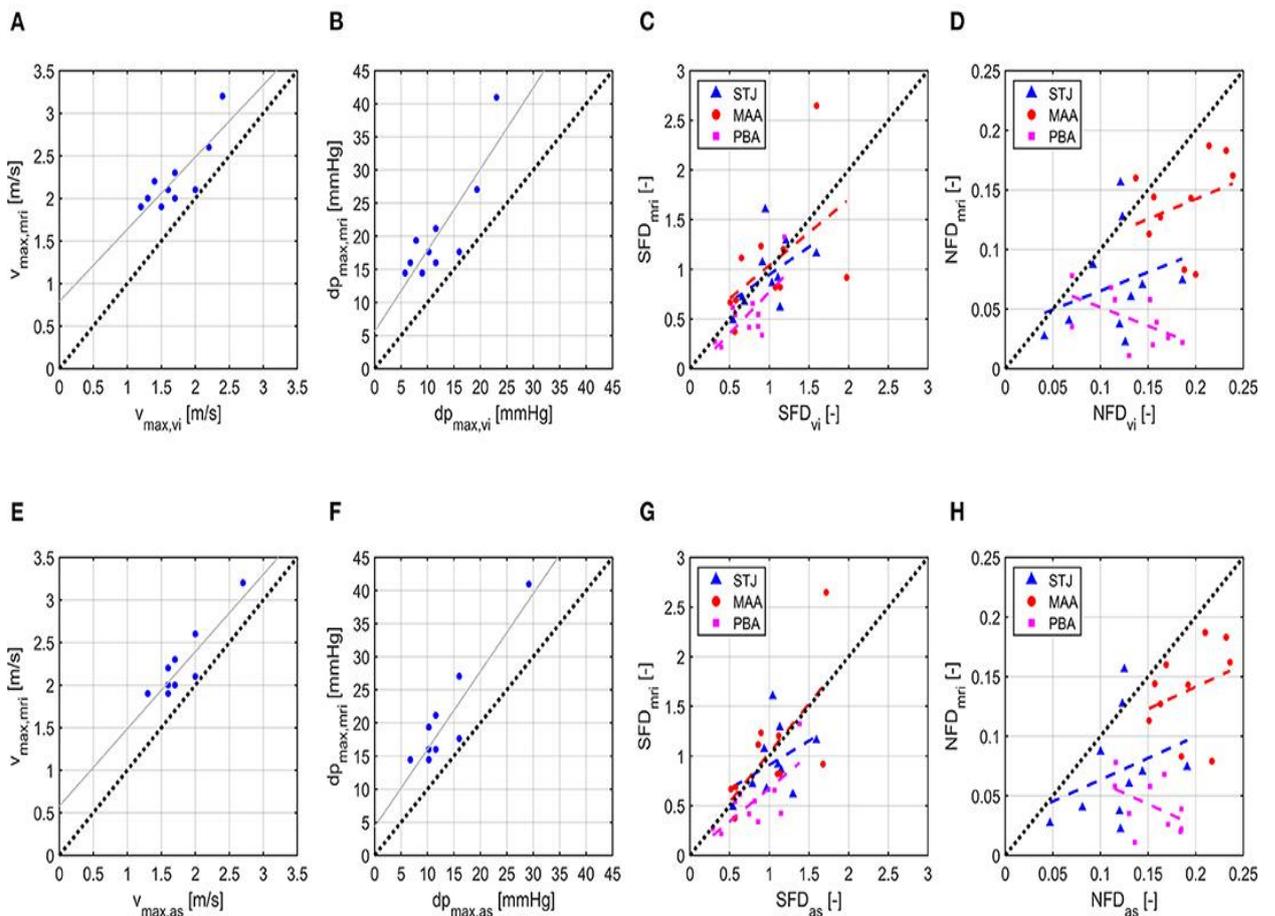


Figura 6. Regressione lineare dei parametri analizzati (vi: dati da= CFD iniziale, as: dati da= CFD con dimensioni della protesi realmente impiantata, mri: risonanza magnetica).(14)

I grafici in Figura 6 mostrano le regressioni lineari ottenute dall'analisi statistica eseguita. Per ogni confronto è stato definito il coefficiente di determinazione ( $R^2$ ) e l'errore di regressione lineare (RMSE). Dai grafici è possibile notare una buona concordanza tra i valori di  $dp_{max}$  e  $v_{max}$  pre- e post-intervento. Naturalmente, la corrispondenza dei dati migliora una volta che sono state eseguite le CFD con le dimensioni della protesi che effettivamente è stata impiantata.

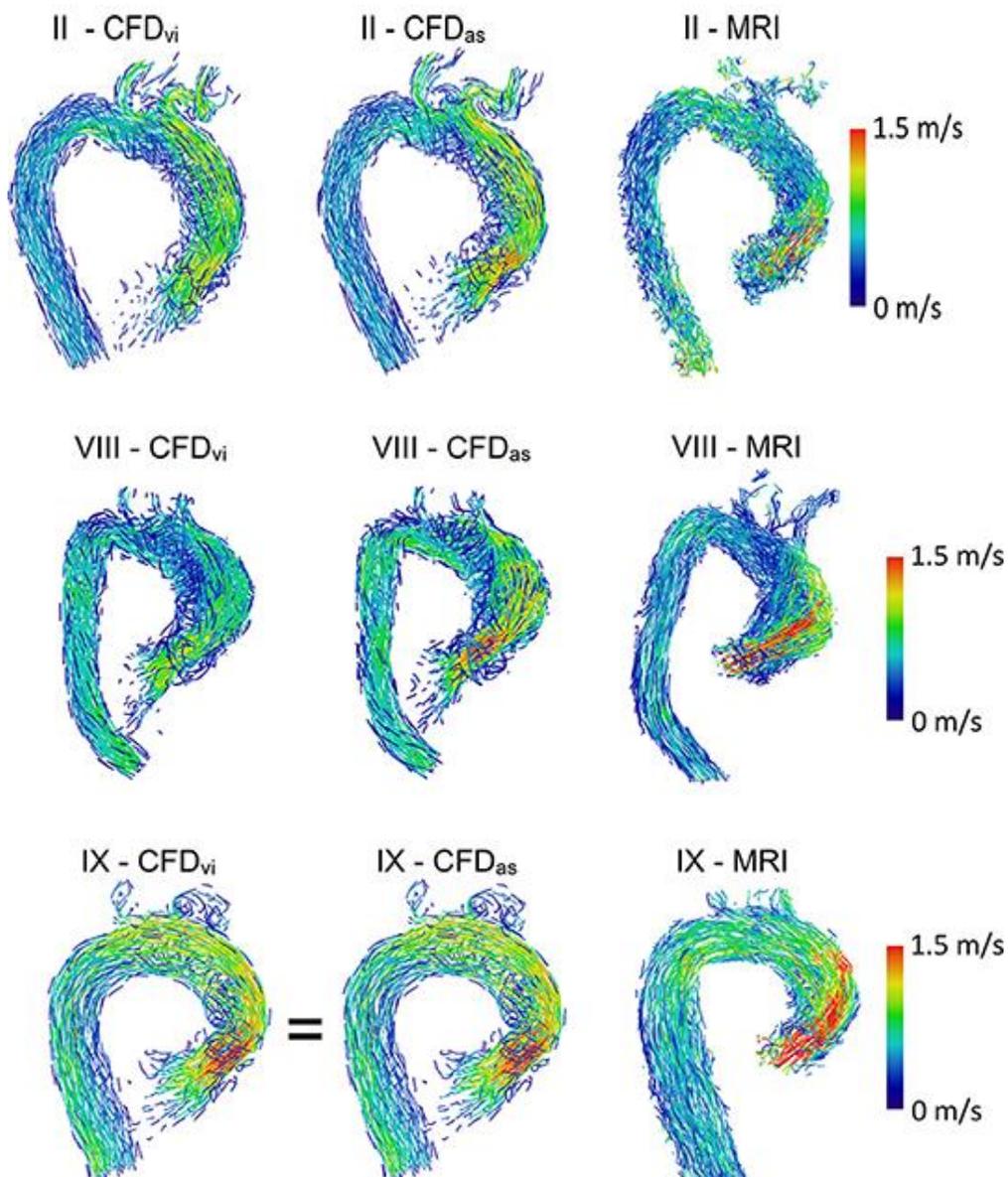


Figura 7. Esempio di confronto delle linee di flusso ottenute con la CFD o la MRI nel caso del paziente II, VIII e IX (14)

Solo in tre pazienti non è stato necessario modificare la dimensione della protesi e, solamente in uno dei restanti casi, si è utilizzata una protesi di dimensioni maggiori. Possiamo concludere che durante l'intervento virtuale il chirurgo ha avuto la tendenza a sovrastimare lo spazio a disposizione. Questo è un limite dello studio; per ovviarvi

sarebbe utile implementare all'interno dei software di supporto strumenti di misura che abbiano la medesima funzione di quelli utilizzati durante l'intervento chirurgico. Una soluzione alternativa a questo problema potrebbe essere la possibilità di scegliere tra una serie di possibili dimensioni e per ciascuna di queste effettuare una simulazione.

Gli autori associano la sottostima dei valori di caduta di pressione massima e velocità di flusso massima a due differenti cause. Dopo la sostituzione la resistenza valvolare tende a diminuire e contemporaneamente il modello virtuale della protesi è una sua idealizzazione, in quanto essa, nella realtà, non sarà mai completamente aperta. SFD e NFD riportano, invece, valori di  $R^2$  e di RMSE non soddisfacenti, essendo molto più sensibili al processo di segmentazione delle immagini e all'orientamento della valvola al momento dell'impianto. È impossibile, infatti, che ci sia una perfetta corrispondenza tra il processo effettuato al calcolatore e l'intervento chirurgico. Inoltre, nella simulazione non vengono considerate modifiche post-operatorie legate a suture, mobilizzazione di strutture anatomiche o della protesi. Un altro aspetto, che influenza il risultato finale, è la bassa risoluzione spaziale che caratterizza l'acquisizione 4D-flow-MRI a confronto con la risoluzione della mesh CFD. Infatti alcune linee di flusso incluse nella simulazione CFD per ricavare SFD e NFD non sono considerate nei calcoli basati sulla 4D-flow-MRI.

Oltre a un'analisi statistica, gli autori hanno effettuato confronti qualitativi dei campi di flusso ottenuti con le due tecniche (Figura 7). Nella maggior parte dei pazienti non si notano sostanziali differenze dei modelli di MRI e di CFD. Tramite queste simulazioni, è stato possibile prevedere la presenza e la localizzazione di regioni in cui la velocità tende a diminuire fino a raggiungere la stagnazione, come ad esempio nel paziente VIII. Anche nell'analisi qualitativa, però, si può notare una non completa corrispondenza tra i due metodi come nel caso del paziente II. Nell'acquisizione tramite risonanza magnetica sono state rilevate delle velocità di flusso particolarmente alte a valle della protesi con una conseguente decelerazione in prossimità dell'arco aortico, tali informazioni non sono riscontrabili in nessuno dei due modelli computazionali utilizzati.

#### **2.2.4 Limitazioni**

Alcune considerazioni devono essere riportate con riferimento alle simulazioni CFD. Questi modelli sono caratterizzati da forti semplificazioni. Nello studio si sottolinea come sarebbe stato possibile introdurre una caratterizzazione della dinamica della protesi valvolare; ciò, però, avrebbe comportato la necessità di modellizzare la contrazione del

ventricolo sinistro o di misurare l'andamento del profilo di flusso di ingresso in corrispondenza del LVOT. Trascurare questi aspetti, ha evitato l'introduzione di ulteriori stime e misurazioni che avrebbero aumentato l'incertezza associata al modello, come ad esempio una caratterizzazione delle proprietà elastiche dell'aorta e della protesi. Tramite questo approccio non è possibile analizzare l'andamento temporale dei parametri stimati. Nonostante ciò, queste semplificazioni garantiscono una maggiore robustezza delle informazioni pre-operatorie ottenute e una riduzione dei tempi di simulazione. Le modifiche della funzionalità del miocardio e dell'anatomia dell'aorta ascendente indotte dall'impianto valvolare sono due ulteriori elementi che non vengono inclusi. Infine, lo studio effettua delle considerazioni sul breve termine trascurando completamente quelli che possono essere gli effetti sul medio o lungo termine.

### **2.3 Osservazioni conclusive**

Mentre gli autori del primo articolo si concentrano sulla realizzazione di una geometria affidabile, l'ambito di interesse del secondo articolo è l'emodinamica cardiaca. In entrambi gli studi, però, sono tralasciati due aspetti che abbiamo trattato nel capitolo precedente: l'elettrofisiologia e la meccanica cardiaca. Se da un lato la trattazione elettrofisiologica non ha rilevanza nei due casi, dall'altro in entrambi gli articoli si afferma che la caratterizzazione meccanica delle protesi e dei tessuti avrebbe permesso una più accurata corrispondenza delle simulazioni con la realtà.

Questi studi possono trovare ulteriori applicazioni di supporto alla clinica. Nell'articolo di Ooms et al. viene riportata la potenziale versatilità del workflow di pianificazione. Oltre alla stampa 3D, la realtà virtuale è un altro metodo per visualizzare in modo completo l'anatomia del paziente. Le informazioni ottenute durante le simulazioni potrebbero accompagnare il chirurgo in sala operatoria, andando a sovrapporre le immagini fluoroscopiche che si acquisiscono in sede di intervento con il modello che si ha intenzione di realizzare. Infine, nello studio di Hellmeier et al. potrebbe essere vantaggioso effettuare delle simulazioni sul lungo termine, in quanto non è detto che la protesi che offre le prestazioni migliori post-impianto sia la più resistente sul lungo periodo.

# CONCLUSIONI

In questa tesi abbiamo affrontato il tema della pianificazione chirurgica e del suo potenziale impatto nella realtà clinica. Dopo aver esposto lo stato dell'arte e due casi studio, possiamo riassumere alcuni aspetti fondamentali. Le implementazioni della pianificazione sono molteplici in funzione della necessità clinica. In primo luogo, è necessario comprendere qual è il quesito clinico di interesse e l'intervento più adatto. Una volta definito l'intervento, si decidono i parametri clinici che permettono di valutare il successo dello stesso. A queste valutazioni dobbiamo aggiungere le informazioni di cui il clinico necessita prima di effettuare l'operazione. Una volta noti questi aspetti è possibile realizzare una vera e propria procedura di surgical planning che può essere applicata in supporto al servizio sanitario in modo da eseguire interventi ed erogare terapie che siano il quanto più specifiche ed efficaci per il singolo paziente. In questa trattazione è stato preso in esame il distretto cardiaco ma come già specificato precedentemente questa tecnica può essere implementata per qualsiasi altro distretto.

I limiti legati alle informazioni che si possono ottenere nella fase pre-operatoria sono quelli più vincolanti durante l'implementazione di simulazioni in silico. In questo caso è un'efficace comunicazione tra personale clinico ed ingegneristico che porta alla corretta individuazione dei parametri da considerare nella simulazione. Il tempo a disposizione limitato e le attuali tecnologie non permettono di calibrare tutti i parametri, per cui la comprensione delle informazioni necessarie diventa per certi versi un aspetto cruciale del processo di simulazione paziente-specifico. Come abbiamo già visto nelle applicazioni del secondo capitolo introdurre un grado di accuratezza eccessivo può in realtà rivelarsi uno svantaggio.

Nel caso in cui il risultato finale sia la realizzazione di un modello mediante stampa 3D, altri aspetti devono essere presi in considerazione. Esistono diverse tipologie di stampanti 3D, che si differenziano in base all'accuratezza del modello che si vuole ottenere e ai tempi di stampa. Le stampanti possono essere classificate anche in base al principio fisico di funzionamento. Come conseguenza, specifici materiali possono essere utilizzati con alcune tipologie e non con altre. Esempi di stampe 3D sono la modellizzazione a deposizione fusa, tecnica caratterizzata da una bassa risoluzione spaziale ma un'elevata velocità di stampa, la Selective Laser Sintering, adatta per la stampa di materiali metallici,

la stereolitografia, con elevata risoluzione spaziale ma con tempi di stampa particolarmente lunghi o la stampa a deposizione di inchiostro. Naturalmente un altro aspetto che non deve essere trascurato sono i costi associati alla stampa.

La mancanza di studi che analizzino campioni di grandi dimensioni messi a confronto con gruppi di controllo non permette di validare secondo il metodo scientifico le tecniche o le procedure proposte in letteratura. Questi studi sarebbero necessari per verificare se questi processi possano effettivamente portare un valore aggiunto all'interno della pratica clinica quotidiana. Lo sviluppo di simulazioni computazionali necessita la realizzazione di un gemello virtuale della protesi o del dispositivo impiantabile. Questo aspetto introduce nuove problematiche per quanto riguarda la standardizzazione e la regolamentazione di questi elementi virtuali. Da un lato è necessario verificare e validare se il modello virtuale è in grado di simulare in modo accurato il dispositivo, dall'altro è necessario che sia adottato un unico linguaggio comune a tutte le aziende produttrici per la loro realizzazione.

La possibilità di sviluppare dei modelli in silico troverà applicazione non solo in ambito clinico ma anche nelle aziende di dispositivi medici e aziende farmaceutiche, portando risparmi sia nei costi sia nei tempi e minimizzando i rischi associati a possibili complicazioni durante le fasi di sperimentazione. Il raggiungimento di questi obiettivi richiede tecniche adeguate; il fine è quello di ottenere informazioni paziente-specifico che gli attuali sistemi di imaging non sono in grado di produrre.

Per tutte queste ragioni riteniamo che, nell'era del big data e del digital twin, la pianificazione chirurgica personalizzata sul paziente sarà certamente oggetto di studi che porteranno a chiarire tutti questi aspetti e consentiranno l'introduzione di questo approccio nella pratica clinica.

# BIBLIOGRAFIA

1. Lopez-Perez A, Sebastian R, Ferrero JM. **“Three-dimensional cardiac computational modelling: methods, features and applications.”** Biomed Eng Online, Vol.14, (2015)
2. Gurev V, Lee T, Constantino J, Arevalo H, Trayanova NA. **“Models of cardiac electromechanics based on individual hearts imaging data: image-based electromechanical models of the heart.”** Biomech Model Mechanobiol., Vol. 10 (2011)
3. Toussaint N, Stoeck CT, Schaeffter T, Kozerke S, Sermesant M, Batchelor PG. **“In vivo human cardiac fibre architecture estimation using shape-based diffusion tensor processing.”** Med Image Anal., Vol.17, (2013)
4. Vergara C, Palamara S, Catanzariti D, Nobile F, Faggiano E, Pangrazzi C, Centonze M, Maines M, Quarteroni A, Vergara G. **“Patient-specific generation of the Purkinje network driven by clinical measurements of a normal propagation.”** Med Biol Eng Comput., Vol 52, (2014)
5. HODGKIN AL, HUXLEY AF. **“A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve.”** J Physiol., Vol. 117, (1952)
6. Miller WT, Geselowitz DB. **“Simulation studies of the electrocardiogram. I. The normal heart.”** Circ Res., Vol. 43, (1978)
7. Trayanova NA, Rice JJ. **“Cardiac electromechanical models: from cell to organ.”** Front Physiol., Vol.2, (2011)
8. Pfeiffer ER, Tangney JR, Omens JH, McCulloch AD. **“Biomechanics of cardiac electromechanical coupling and mechanoelectric feedback.”** J Biomech Eng., Vol. 136, (2014)
9. Nguyen TD, Kadri OE, Voronov RS. **“An Introductory Overview of Image-Based Computational Modeling in Personalized Cardiovascular Medicine.”** Front Bioeng Biotechnol., Vol 8, (2020)
10. Chabiniok R, Wang VY, Hadjicharalambous M, Asner L, Lee J, Sermesant M, Kuhl E, Young AA, Moireau P, Nash MP, Chapelle D, Nordsletten DA. **“Multiphysics and multiscale modelling, data-model fusion and integration of organ physiology in the clinic: ventricular cardiac mechanics.”** Interface Focus., Vol. 6, (2016)
11. Wang Q, Sirois E, Sun W. **“Patient-specific modeling of biomechanical interaction in transcatheter aortic valve deployment.”** J Biomech., Vol. 45, (2012)

12. Sermesant M, Chabiniok R, Chinchapatnam P, Mansi T, Billet F, Moireau P, Peyrat JM, Wong K, Relan J, Rhode K, Ginks M, Lambiase P, Delingette H, Sorine M, Rinaldi CA, Chapelle D, Razavi R, Ayache N. **“Patient-specific electromechanical models of the heart for the prediction of pacing acute effects in CRT: a preliminary clinical validation.”** Med Image Anal., Vol 16, 2012
13. Ooms JF, Wang DD, Rajani R, Redwood S, Little SH, Chuang ML, Popma JJ, Dahle G, Pfeiffer M, Kanda B, Minet M, Hirsch A, Budde RP, De Jaegere PP, Prendergast B, O'Neill W, Van Mieghem NM. **“Computed Tomography-Derived 3D Modeling to Guide Sizing and Planning of Transcatheter Mitral Valve Interventions.”**, JACC Cardiovasc Imaging, (2021)
14. Hellmeier F, Brüning J, Sündermann S, Jarmatz L, Schafstedde M, Goubergrits L, Kühne T, Nordmeyer S. **“Hemodynamic Modeling of Biological Aortic Valve Replacement Using Preoperative Data Only“**, Front Cardiovasc Med., Vol. 7 (2021)
15. Tuncay V, van Ooijen PMA. **”3D printing for heart valve disease: a systematic review.”**, Eur Radiol Exp., Vol.3, (2019).
16. Legget ME, Bashein G, McDonald JA, Munt BI, Martin RW, Otto CM, Sheehan FH. **“Three-dimensional measurement of the mitral annulus by multiplane transesophageal echocardiography: in vitro validation and in vivo demonstration.”** J Am Soc Echocardiogr., Vol. 11, (1998)
17. Philipp Blanke, Christopher Naoum, Danny Dvir, Vinayak Bapat, Kevin Ong, David Muller, Anson Cheung, Jian Ye, James K. Min, Nicolo Piazza, Pascal Theriault-Lauzier, John Webb, Jonathon Leipsic, **“Predicting LVOT Obstruction in Transcatheter Mitral Valve Implantation: Concept of the Neo-LVOT.”**, JACC: Cardiovascular Imaging, Vol 10, (2017)
18. Wang DD, Eng MH, Greenbaum AB, Myers E, Forbes M, Karabon P, Pantelic M, Song T, Nadig J, Guerrero M, O'Neill WW. **“Validating a prediction modeling tool for left ventricular outflow tract (LVOT) obstruction after transcatheter mitral valve replacement (TMVR).“** Catheter Cardiovasc Interv., Vol. 92, (2018)
19. Weese J, Lungu A, Peters J, Weber FM, Waechter-Stehle I, Hose DR. **“CFD- and Bernoulli-based pressure drop estimates: A comparison using patient anatomies from heart and aortic valve segmentation of CT images.“**, Med Phys., Vol. 44 (2017).
20. Streeter DD Jr, Spotnitz HM, Patel DP, Ross J Jr, Sonnenblick EH. **“Fiber orientation in the canine left ventricle during diastole and systole.“** Circ Res. Vol. 24 (1969).

21. Behradfar E, Nygren A, Vigmond EJ. **"The role of Purkinje-myocardial coupling during ventricular arrhythmia: a modeling study."** PLoS One., Vol. 9, (2014)
22. Bordas R, Gillow K, Lou Q, Efimov IR, Gavaghan D, Kohl P, Grau V, Rodriguez B. **"Rabbit-specific ventricular model of cardiac electrophysiological function including specialized conduction system."** Prog Biophys Mol Biol., Vol. 107, (2011)
23. Stephenson RS, Boyett MR, Hart G, Nikolaidou T, Cai X, Corno AF, Alphonso N, Jeffery N, Jarvis JC. **"Contrast enhanced micro-computed tomography resolves the 3-dimensional morphology of the cardiac conduction system in mammalian hearts."** PLoS One, Vol. 7, (2012)
24. Sermesant M, Chabiniok R, Chinchapatnam P, Mansi T, Billet F, Moireau P, Peyrat JM, Wong K, Relan J, Rhode K, Ginks M, Lambiase P, Delingette H, Sorine M, Rinaldi CA, Chappelle D, Razavi R, Ayache N. **"Patient-specific electromechanical models of the heart for the prediction of pacing acute effects in CRT: a preliminary clinical validation."** Med Image Anal., Vol.16 (2012)

*Ringrazio la professoressa Cristiana Corsi*

*per la disponibilità e l'aiuto fornito per la stesura di questo elaborato.*

*Un enorme ringraziamento alla mia famiglia e ai miei amici*

*per il supporto che mi hanno sempre dimostrato.*